ȘTEFAN MILCU

MARCELA PITIȘ

ENDOCRINOLOGIE CLINICĂ

Editura didactică și pedagogică
București — 1975

Scanned with OKEN Scanner

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI ÎNVĂȚĂMÎNTULUI

Acad. prof. dr.
Ștefan Milcu

Profesor dr. docent
Marcela Pitiș

ENDOCRINOLOGIE CLINICĂ

Ediția a II-a revizuită și adăugită

Editura didactică și pedagogică
București — 1975

Scanned with OKEN Scanner

AUTORI

Dr. M. COCULESCU, *asistent universitar*
Dr. C. DUMITRACHE, *şef de lucrări*
Dr. C. EŞANU, *conferenţiar*
Dr. A. GRIGORESCU, *asistent universitar*
Dr. D. IOANIŢIU, *conferenţiar*
Dr. B. IONESCU, *conferenţiar*
Academician profesor dr. ŞT. M. MILCU
Dr. ECATERINA MILEA, *asistent universitar*
Profesor dr. docent MARCELA PITIŞ
Dr. docent T. STOICA, *conferenţiar*
Dr. PUICA STRIHAN, *şef de lucrări*

Sub redacţia : Acad. prof. dr. **ŞT. M. MILCU**
Prof. dr. docent **MARCELA PITIŞ**
Catedra de Endocrinologie IMF Bucureşti

Redactor : **Dr. N. Mazilescu**
Tehnoredactor : **Ghimiş Victoria**

Scanned with OKEN Scanner

Prefața la ediția a doua

Necesitatea unei noi ediții a Manualului de endocrinologie *s-a vădit chiar din primul an de la apariție. Epuizarea lui rapidă a validat conținutul și aprecierea de care s-a bucurat din partea studenților și a numeroși medici.*

Prezentarea succintă, în bună parte esențială, a unui minimum de informații ale endocrinologiei clinice are avantajul bine cunoscut al breviarelor, înscriindu-se în seria modernă a vechilor „precis-uri".

Noua ediție nu reprezintă, desigur, o simplă reeditare a ediției din 1969. Endocrinologia a continuat să se dezvolte, unele noțiuni și interpretări au fost adnotate, au apărut noi puncte de vedere, s-au descoperit și confirmat noi înfățișări ale fenomenelor endocrine. Modul de acțiune al hormonilor la nivel molecular, participarea sistemului adenilatciclază-AMP ciclic la acțiunea lor celulară, acțiunea lor asupra ADN și ARN-ului, dozarea plasmatică rodioimunologică și reglarea cibernetică a glandelor endocrine — iată cîteva din principalele componente ale acestui proces.

Noile date ale endocrinologiei biologice au influențat inevitabil fiziopatologia și clinica. În noua ediție aceste date noi se regăsesc, mai ales în capitolele de patogenie, forme clinice și diagnostic, farmacodinamie și în terapeutică.

Și capitolele de endocrinologie generală au fost actualizate și completate. Obiectul și istoricul endocrinologiei au beneficiat de cunoașterea unor noi aspecte ale dezvoltării endocrinologiei.

Acei care au trudit la redactarea noii ediții vor fi mulțumiți dacă va fi primită de medici și studenți cu același interes și apreciere ca prima ediție.

Academician **Ștefan Milcu**

iunie 1974

Scanned with OKEN Scanner

Tabla de materii

PARTEA ÎNTÎI

ENDOCRINOLOGIE CLINICĂ GENERALĂ

1. Obiectul și istoricul endocrinologiei. *Acad. Șt. M. Milcu* . . 9
2. Hormonologia generală. *Prof. Marcela Pitiș* 14
3. Neuroendocrinologie. *Prof. Marcela Pitiș, conf. Dr. D. Ioanițiu.* 19
4. Fiziologia creșterii. *Conf. T. Stoica* 26
5. Sexualizarea normală. *Conf. T. Stoica* 33
6. Etiologia generală a bolilor endocrine. *Acad. Șt. M. Milcu.* . 35
7. Patologia lezională a endocrinopatiilor. *Acad. Șt. M. Milcu.* . 38
8. Patogenia bolilor endocrine. *Acad. Șt. M. Milcu* 43
9. Diagnosticul endocrinopatiilor. *Acad. Șt. M. Milcu* . . . 45
10. Terapeutica bolilor endocrine. *Acad. Șt. M. Milcu* 49

Bibliografie 51

PARTEA A DOUA

PATOLOGIA GLANDELOR ENDOCRINE

Cap. I. **Patologia hipotalamică** 53

1. Generalități. *Conf. D. Ioanițiu, Dr. M. Coculescu* 53
2. Investigarea sistemului neurosecretor hipotalamo-neurohipofizar *Dr. M. Coculescu* 57
3. Diabetul insipid. *Conf. D. Ioanițiu, Dr. M. Coculescu* . . . 59

Bibliografie 61

Cap. II. **Patologia hipofizei** 62

1. Morfofiziologie și fiziopatologie. *Conf. D. Ioanițiu* 62
2. Investigarea funcției adenohipofizare. *Dr. C. Eșanu* . . . 65
3. Sindromul tumoral hipofizar. *Conf. D. Ioanițiu* 69
4. Microsomia hipofizară. *Dr. A. Grigorescu.* 71
5. Insuficiența hipofizară a adultului (Sindromul Seehan-Simmonds, Adenoamele cromofobe). *Conf. D. Ioanițiu* . . . 77
6. Macrosomia hipofizară. Gigantismul și acromegalia. *Conf. D. Ioanițiu* 80

Bibliografie 83

Scanned with OKEN Scanner

Cap. III. Patologia pinealei. *Acad. Şt. M. Milcu* 84

1. Morfologie, fiziologie, fiziopatologie 84
2. Bolile pinealei. 85
Bibliografie 86

Cap. IV. **Patologia tiroidei** 86

1. Morfofiziologie şi fiziopatologia tiroidei. *Dr. Puica Strihan.* . 86
2. Investigarea funcţiei tiroidiene. *Dr. C. Dumitrache* 89
3. Hipotiroidia. Mixedemul. *Dr. A. Grigorescu* 93
4. Hipertiroidia. *Dr. Puica Ştrihan.* 101
5. Guşa şi cretinismul endemic. *Dr. C. Eşanu.* 106
6. Cancerul tiroidian. *Dr. Ecaterina Milea.* 112
7. Tiroiditele. *Dr. Ecaterina Milea* 115
Bibliografie 117

Cap. V. **Patologia paratiroidelor.** *Prof. Marcela Pitiş* 117

1. Morfofiziologie, fiziopatologie 117
2. Bolile paratiroidei : 120
— Hipoparatiroidismul. 120
— Pseudohipoparatiroidismul. 122
— Hiperparatiroidismul. 122
Bibliografie 124

Cap. VI. **Patologia medulosuprarenalei.** *Conf. T. Stoica, Dr. M. Coculescu.* . . . 124

1. Morfofiziologie, fiziopatologie 124
2. Feocromocitomul 126
Bibliografie 130

Cap. VII. **Patologia corticosuprarenalei** 130

1. Morfofiziologie, fiziopatologie. *Dr. C. Dumitrache* 130
2. Investigarea funcţiei corticosuprarenale. *Dr. Ecaterina Milea.* 134
3. Insuficienţa corticosuprarenală acută. *Dr. M. Coculescu* . . 139
4. Insuficienţa corticosuprarenală cronică primară. *Dr. C. Eşanu.* 143
5. Sindromul suprarenometabolic. *Conf. Dr. T. Stoica* 148
6. Hiperaldosteronismul. *Prof. Marcela Pitiş, Conf. D. Ioaniţiu.* . 153
7. Sindromul suprarenogenital. *Conf. Dr. T. Stoica* 155
Bibliografie 159

Cap. VIII. **Patologia gonadică** 160

1. Investigarea funcţiei sexuale. *Conf. B. Ionescu, Dr. C. Dumitrache* 160
2. Disgenezii gonadice. *Conf. Dr. B. Ionescu* 163
3. Patologia pubertăţii. *Conf. Dr. T. Stoica* 171

Scanned with OKEN Scanner

4. Climacteriul. Tulburări ale menopauzei și andropauzei. *Acad. Șt. M. Milcu* 175
Bibliografie 177

Cap. IX. **Patologia ovariană** 178

1. Morfofiziologie, fiziopatologie. *Dr. Puica Strihan* 178
2. Menstruația și ciclul ovarian. *Conf. Dr. B. Ionescu* 181
3. Insuficiența ovariană. *Dr. Ecaterina Milea* 183
4. Hiperestrogenismul, hiperluteinismul. *Dr. Puica Strihan.* . 188
5. Virilismul. *Conf. Dr. B. Ionescu* 190
6. Sterilitatea endocrină feminină. *Dr. Ecaterina Milea* . . . 191

Cap X. **Patologia testiculară** 193

1. Morfofiziologie, fiziopatologie. *Conf. Dr. B. Ionescu.* . . . 193
2. Insuficiența orhitică. *Dr. C. Dumitrache* 195
3. Sterilitatea endocrină masculină. *Conf. Dr. B. Ionescu.* . . 199

Cap. XI. **Patologia poncreasului endocrin.** *Prof. Marcela Pitiș.* 201

1. Morfofiziologie și fiziopatologia pancreasului insular. . . . 201
2. Sindromul hipoinsulinic. Diabetul zaharat 204
Sindromul hiperinsular 208

Cap. XII. **Patologia endocrină a obezității.** *Dr. C. Eșanu* . . 209

Cap. XIII. **Endocrinologia timusului.** *Dr. M. Coculescu* . . . 212

Scanned with OKEN Scanner

Partea întîi

ENDOCRINOLOGIE CLINICĂ GENERALĂ

1. Obiectul și istoricul endocrinologiei

Endocrinologia este o ramură a științelor naturii și medicinei. După C. I. Parhon „este una din științele fundamentale ale medicinii"[1]. În aparență unitară, este în realitate o știință complexă, în care s-au diferențiat numeroase discipline ce solicită o pregătire foarte diferită, cum este aceea de medic pentru endocrinologia clinică, de chimist pentru hormonologie și de biolog pentru endocrinologia comparativă. Aceste particularități reies evident și din definiția propusă pentru endocrinologie : „Ramură a biologiei și medicinei care se ocupă cu studiul structurii si funcției organelor și țesuturilor endocrine în ontogenie și filogenie, la om și la animale, în stare normală și patologică".

Această definiție ne atrage atenția asupra unei erori posibile, relativ frecventă, generată de confundarea endocrinologiei în totalitate cu endocrinologia clinică. Este foarte ușor să observăm că endocrinologia clinică este în realitate un domeniu limitat al medicinei care se ocupă cu studiul, prevenirea și vindecarea bolilor endocrine. Din această cauză, în cadrul învățămîntului medical și al rețelei sanitare endocrinologia clinică este considerată ca o specialitate.

Ar fi totuși greșit să minimalizăm poziția endocrinologiei clinice în cadrul endocrinologiei, în general, întrucît în dezvoltarea ei a avut un rol hotărîtor. Endocrinologia a apărut în interiorul medicinei interne și prin dezvoltarea ei ulterioară s-a diferențiat ca disciplină aparte, proces asemănător cu acela realizat de neurologie, psihiatrie și alte discipline medicale.

Convingătoare din acest punct de vedere este o scurtă incursiune în istoricul endocrinologiei. Se poate diferenția o perioadă premergătoare, destul de îndelungată, înglobînd aproape trei secole. În această perioadă cunoștințele de endocrinologie se reduc la morfologia macroscopică a glandelor endocrine. Natura lor funcțională și patologia sistemului endocrin a rămas aproape trei secole necunoscută. Este impresionant faptul

---

[1] C. I. Parhon, *Obiectul endocrinologiei* (lecție de deschidere a cursului de endocrinologie clinică și teoretică la Facultatea de medicină din București, 1934). În : *Opere alese*, vol. 3, București, Editura Academiei, 1959, p. 25.

Scanned with OKEN Scanner

că din secolul al XVI-lea, cînd Vesal a făcut descrierea corpului galben iar Eustatius pe aceea a glandei suprarenale, în tot decursul perioadei care a urmat au fost recunoscute succesiv topografia și forma diverselor glande endocrine, fără un progres comparabil în fiziologia și fiziopatologia lor.

Graves a făcut prima descripție a hipertiroidismului exoftalmic, a ceea ce noi numim astăzi boala lui Basedow, în 1840, izolînd triada : gușe + tahicardie + exoftalmie. În 1840 Basedow elaborează o descriere asemănătoare, adăugînd și tremurătura. Iată de ce gușa exoftalmică (sau hipertiroidismul exoftalmic) este cunoscută în literatură sub termenul de boala lui Graves-Basedow.

Intre anii 1848 și 1852, Trousseau și Corvisart au descris semnele clinice ale tetaniei. În cazurile citate, autorii nu au recunoscut, de fapt, caracterul lor endocrin. Descripția lor a fost pur semiologică și astfel această etapă din dezvoltarea endocrinologiei clinice poate fi denumită semiologică. Ea este depășită în anul 1855, cînd Addison a făcut prima descriere anatomo-clinică a unei boli endocrine. Este vorba de boala care-i poartă numele, insuficiența suprarenală cronică, datorită unei suprarenalite bacilare sau unei tumori.

In a doua jumătate a secolului al XIX-lea, urmează la intervale de timp scurte, izolarea diverselor boli majore ale sistemului endocrin : mixedemul, acromegalia, gigantismul, diabetul pancreatic ș.a.

Procesul de descriere a bolilor endocrine continuă însă și în secolul al XX-lea. Astfel, în 1901, Babinski și Frölich au descris sindromul adiposogenital, iar în 1916, Erdheim nanismul hipofizar ; în 1910, Pelizzi, macrogenitosomia epifizară ; în 1924, Itenco, forma diencefalică a sindromului bazofil ; în 1932, Cushing, sindromul bazofil : în 1954, Conn, hiperaldosteronismul etc.

Este evident că și din această perioadă pînă în epoca noastră au fost descrise și sindroame endocrine, care nuanțează diversele forme majore ale patologiei glandulare.

Trebuie să atragem atenția că, paralel cu izolarea diverselor boli endocrine si constituirea în acest fel a endocrinologiei clinice, se fac progrese si în cunoasterea structurii și mai ales a fiziologiei glandelor endocrine. Astfel, în 1830, Johannes Müller diferențiază glandele cu canal excretor (sau exocrine) si glandele fără canal excretor (sau vasculare), care sînt de fapt endocrine. În 1849, A. Berthold face prima experiență de endocrinologie, demonstrînd că după castrația cocosului dispar atît caracterele secundare cît si comportarea lui sexuală, iar implantarea unui testicul le face să reapară.

În 1855, Claude Bernard elaborează notiunea de secreție internă în sensul de substanță nutritivă prin celebra sa experiență, prin care demonstrează că excitatia simpaticului determină creșterea glucozei în venele suprahepatice. În 1856, Brown Sequard arată că extirparea suprarenalelor provoacă moartea animalelor. Aceste date de fiziologie atrag atenția asupra rolului important al sistemului endocrin în funcționarea organismului și determină un curent de investigare foarte susținut, care va continua în toată perioada ce se desfășoară pînă în epoca noastră.

Scanned with OKEN Scanner

Fenomenul calitativ decisiv în dezvoltarea endocrinologiei în această perioadă este realizat prin descoperirea hormonilor. În 1895, Oliver și Schäfer descoperă o substanță vasopresoare hipofizară. În 1901, Aldrich și Takamine descoperă adrenalina ; în 1902, Bayliss și Starling descoperă secretina duodenală și formulează termenul de hormon ca substanță excitatorie, iar în 1906 Dale izolează oxitocina. În 1904, Stolz realizează sinteza adrenalinei. Este ușor de sesizat importanța acestor descoperiri. Prin izolarea hormonilor, interpretarea fenomenelor fiziologice și patologice ale sistemului endocrin se ridică pe o treaptă superioară. Nu este numai vorba de o explicație de organ, ci de substanță. Se deschide epoca biochimică hormonală în fiziologia și fiziopatologia sistemului endocrin. Realizarea sintetică a unui hormon a deschis seria fecundă a sintezei hormonale, care a dat naștere unei noi ramuri a chimiei organice și a determinat o masivă dezvoltare a farmacologiei și farmacodinamiei hormonale și o largă difuzare a acestor substanțe în terapeutică.

Influența pe care a avut-o descoperirea hormonilor nu a fost însă numai de ordin chimic sau farmacodinamic ; ea s-a răsfrînt masiv în interpretarea fenomenelor endocrine. Într-adevăr, se poate constata foarte usor că în prima jumătate a secolului al XIX-lea explicația fenomenelor endocrine normale sau patologice era limitată la întregul parenchim glandular. Este perioada organicist-localistă sau anatomo-clinică a endocrinologiei. Prin descoperirea hormonilor, situația se schimbă cu totul. Fenomenele normale sau patologice sînt explicate de astă dată prin variațiile cantitative sau prin absența unor substanțe chimice secretate de glande. Interpretarea fiziologiei si fiziopatologiei endocrine devine de astă dată hormonală sau biochimică. Este etapa biochimică a endocrinologiei, care a durat pînă la sfîrșitul primei jumătăți a secolului al XX-lea. Este evident că explicația biochimică nu a putut clarifica toate aspectele fiziologiei si patologiei sistemului endocrin. Hormonii actionează într-o complexitate extremă, coexistă în organism, sînt aruncați în circulație cu un anumit ritm si sub un anumit control insuficient cunoscut. În endocrinologie apare în acest fel explicația *neurohormonală* a fenomenelor. Un rol deosebit în acest fenomen l-a avut, pe de o parte, nervismul pavlovian, care a demonstrat îndeosebi interventia scoarței cerebrale în fiziologia si fiziopatologia endocrină, iar pe de altă parte școlile din diferite centre internaționale, care au demonstrat rolul zonelor subcorticale, în special al hipotalamusului. Evident că, din acest punct de vedere s-au făcut anumite excese, încercînd să se omologheze întreaga endocrinologie cu neuroendocrinologia, ceea ce nu este exact. Neuroendocrinologia este o știință interdisciplinară, tributară neurologiei și endocrinologiei. Intervenția sistemului nervos în coordonare, controlul funcțiilor endocrine ca și în restul organelor, nu conduce la pierderea specificului acestui sistem.

Integrarea neuroendocrină a condus la o etapă superioară în endocrinologia modernă, a deschis noi cîmpuri de cercetare, a permis o explicație mai exactă a fenomenelor endocrine normale și patologice.

La rîndul ei, această etapă este depășită, în epoca noastră, în lumina mecanismelor de reglare cibernetice, în care factorul *periferic* are un rol tot așa de important. Se profilează astfel o nouă perspectivă explicativă

Scanned with OKEN Scanner

a fiziologiei și fiziopatologiei endocrine și a posibilității de a investiga la nivel molecular acțiunea hormonilor și de a-i doza în sînge și umori cu ajutorul metodei radioimunologice. Se poate afirma astfel că endocrinologia a intrat în etapa moleculară și sistemică.

* * *

Așa cum reiese din această lapidară incursiune istorică, endocrinologia clinică a avut un rol decisiv în dezvoltarea endocrinologiei în general. Biologia sistemului endocrin, atît la nivel morfologic cît și fiziologic, s-a dezvoltat în strînsă legătură cu patologia lui. Se poate afirma că endocrinologia clinică oferă un strălucit exemplu al influenței pozitive pe care au exercitat-o științele medicale în dezvoltarea biologiei.

Această scurtă incursiune istorică este necesar să fie completată cu unele date referitoare la rolul pe care l-a avut școala medicală românească în dezvoltarea endocrinologiei în general.

Încă de la sfîrșitul secolului trecut, doi savanți români, Alexandru Vitzu și Gh. Marinescu, semnează lucrări de endocrinologie. Primul, profesor de fiziologie la Facultatea de biologie, lucrările *Despre o nouă functie a pancreasului* (1894) și *Despre doctrina secreților interne* (1895). Prof. Gh. Marinescu, în 1890, publică primele lucrări despre acromegalie. Ulterior, devenind profesor de neurologie la Facultatea de medicină din București, el va continua să studieze cazuri clinice de acromegalie, gigantism, tetanie, boala Basedow, mixedem etc.

Un alt autor care a adus contribuții importante la dezvoltarea endocrinologiei, fără să consacre întreaga lui activitate acestei discipline, este N. Paulescu, fost profesor de fiziologie la Facultatea de medicină din București 1869—1931). El a făcut în 1906 prima extirpare a hipofizei la cîine pe cale temporală și a reușit, între anii 1920 și 1922, să izoleze o substanță hipoglicemiantă din pancreas, denumită pancreină, care poate fi echivalată cu insulina, descoperită cu aproape un an mai tîrziu de Banting și Best.

Pot să fie citate, de asemenea, contribuțiile aduse de Severeanu și Toma Ionescu în chirurgia tiroidei; de Victor Babeș în morfopatologia suprarenalei în bolile infecțioase; de profesorul Gr. Popa la descoperirea sistemului porthipofizar (1930), care a deschis calea modernă a neuroendocrinologiei. Variate contribuții au adus, de asemenea, Al. Crăiniceanu, Ion Nițescu, Gr. Benetato, cadrele didactice de la catedrele de endocrinologie și personalul științific din Institutul de endocrinologie[1].

Principalul loc în dezvoltarea endocrinologiei românești îi revine însă lui C. I. Parhon, laolaltă cu colaboratorii săi. De data aceasta este vorba de un savant care și-a consacrat activitatea din cea de-a doua perioadă a vieții sale, în totalitatea sa, endocrinologiei. Timp de mai bine de o jumătate de secol contribuțiile sale la dezvoltarea endocrinologiei biologice și clinice au fost deosebite. Prima lucrare a savantului C. I. Par-

[1] Pentru o mai amplă informare se va consulta *Istoria medicinei românești*, București, Editura medicală, 1972.

Scanned with OKEN Scanner

a fiziologiei și fiziopatologiei endocrine și a posibilității de a investiga la nivel molecular acțiunea hormonilor și de a-i doza în sînge și umori cu ajutorul metodei radioimunologice. Se poate afirma astfel că endocrinologia a intrat în etapa moleculară și sistemică.

* * *

Așa cum reiese din această lapidară incursiune istorică, endocrinologia clinică a avut un rol decisiv în dezvoltarea endocrinologiei în general. Biologia sistemului endocrin, atît la nivel morfologic cît și fiziologic, s-a dezvoltat în strînsă legătură cu patologia lui. Se poate afirma că endocrinologia clinică oferă un strălucit exemplu al influenței pozitive pe care au exercitat-o științele medicale în dezvoltarea biologiei.

Această scurtă incursiune istorică este necesar să fie completată cu unele date referitoare la rolul pe care l-a avut școala medicală românească în dezvoltarea endocrinologiei în general.

Încă de la sfîrșitul secolului trecut, doi savanți români, Alexandru Vitzu și Gh. Marinescu, semnează lucrări de endocrinologie. Primul, profesor de fiziologie la Facultatea de biologie, lucrările *Despre o nouă functie a pancreasului* (1894) și *Despre doctrina secreților interne* (1895). Prof. Gh. Marinescu, în 1890, publică primele lucrări despre acromegalie. Ulterior, devenind profesor de neurologie la Facultatea de medicină din București, el va continua să studieze cazuri clinice de acromegalie, gigantism, tetanie, boala Basedow, mixedem etc.

Un alt autor care a adus contribuții importante la dezvoltarea endocrinologiei, fără să consacre întreaga lui activitate acestei discipline, este N. Paulescu, fost profesor de fiziologie la Facultatea de medicină din București 1869—1931). El a făcut în 1906 prima extirpare a hipofizei la cîine pe cale temporală și a reușit, între anii 1920 și 1922, să izoleze o substanță hipoglicemiantă din pancreas, denumită pancreină, care poate fi echivalată cu insulina, descoperită cu aproape un an mai tîrziu de Banting și Best.

Pot să fie citate, de asemenea, contribuțiile aduse de Severeanu și Toma Ionescu în chirurgia tiroidei; de Victor Babeș în morfopatologia suprarenalei în bolile infecțioase; de profesorul Gr. Popa la descoperirea sistemului porthipofizar (1930), care a deschis calea modernă a neuroendocrinologiei. Variate contribuții au adus, de asemenea, Al. Crăiniceanu, Ion Nițescu, Gr. Benetato, cadrele didactice de la catedrele de endocrinologie și personalul științific din Institutul de endocrinologie[1].

Principalul loc în dezvoltarea endocrinologiei românești îi revine însă lui C. I. Parhon, laolaltă cu colaboratorii săi. De data aceasta este vorba de un savant care și-a consacrat activitatea din cea de-a doua perioadă a vieții sale, în totalitatea sa, endocrinologiei. Timp de mai bine de o jumătate de secol contribuțiile sale la dezvoltarea endocrinologiei biologice și clinice au fost deosebite. Prima lucrare a savantului C. I. Par-

[1] Pentru o mai amplă informare se va consulta *Istoria medicinei românești*, București, Editura medicală, 1972.

Scanned with OKEN Scanner

hon a fost semnată în 1900 şi se referea la un caz anatomoclinic de tumoare ovariană cu virilism pilar. Cu această ocazie a susţinut existenţa unei relaţii între glandele endocrine şi constituţie, problemă care va fi reluată pe plan mondial şi dezvoltată ca „teorie endocrină a constituţiilor".

În anul 1908 C. I. Parhon a redactat o lucrare cu caracter de sinteză a cunoştinţelor de endocrinologie din acea perioadă, intitulată *Secreţiile interne*. În 1909 ea a fost tradusă în limba franceză, fiind recunoscută, în momentul de faţă, în istoricul endocrinologiei, ca primul tratat de endocrinologie din lume.

În 1913, devenind profesor de neurologie şi psihiatrie la Iaşi, C. I. Parhon organizează un laborator de biochimie la Socola şi întreprinde numeroase studii anatomo şi chimico-clinice ale sistemului endocrin la bolnavii cu afecţiuni neurologice şi psihice. Observaţiile şi rezultatele cercetărilor sale îl promovează ca pionier al endocrino-psihiatriei. Atacă, pe un front larg, cele mai felurite domenii ale endocrinologiei : biologia tiroidei îndeosebi, a gonadelor, a paratiroidei, anatomia patologică a gonadelor, a tiroidei, în diverse boli endocrine şi nervoase ş.a.

Elaborează teoria endocrină a psihozelor afective şi teoria antagonismului tiro-ovarian. Întreprinde o vastă activitate organizatorică, înfiinţînd la Iaşi Societatea de neurologie, psihiatrie şi endocrinologie ; iniţiază apariţia unui buletin cu acelaşi nume ; în perioada 1924—1934 elaborează, în colaborare, trei monografii de endocrinologie consacrate tiroidei şi paratiroidei, iar în 1938, primul manual de endocrinologie.

În 1934 la Facultatea de medicină din Bucureşti se înfiinţează Catedra de endocrinologie, care n-a încetat să existe pînă în prezent. Ea a adus o contribuţie deosebită la învăţămîntul endocrinologiei în medicina românească.

Odată cu reforma învăţămîntului superior, în 1948, s-au înfiinţat catedre de endocrinologie la Institutul de specializare şi perfecţionare a medicilor, la institutele de medicină de la Iaşi şi Cluj ; se introduce învăţămîntul endocrinologiei clinice la facultăţile de pediatrie, stomatologie şi la medicină generală la Timişoara şi Tg. Mureş.

In anul 1946 se înfiinţează Institutul de endocrinologie al Academiei, un mare eveniment pentru dezvoltarea endocrinologiei în ţara noastră. În această instituţie se vor concentra de data aceasta toate forţele de cercetare, învăţămînt şi metodologie în endocrinologia românească. Această concentrare este susţinută în acelaşi timp de o puternică bază materială şi de un corp tehnic competent. Se introduc noi metode de investigare ale sistemului endocrin : genetica, izotopia, cultura de ţesuturi ; se dezvoltă larg biochimia hormonală clinică şi experimentală, se organizează chirurgia endocrină în ţara noastră.

Multiplele realizări obţinute în Institutul de endocrinologie a permis editarea a două reviste, una în limba română şi alta în limbi străine, în care sînt publicate cercetările de endocrinologie din ţara noastră.

În altă perioadă de timp, o colecţie întreagă de publicaţii de endocrinologie, monografice şi tratate, permite o cunoaştere mai apropiată şi o valorificare a realizărilor endocrinologiei româneşti. Şcoala endocrinolo-

Scanned with OKEN Scanner

gică românească se situează în primele rînduri ale endocrinologiei mondiale.

* * *

În finalul acestui capitol trebuie să atragem atenţia că în momentul de faţă dezvoltarea endocrinologiei este aşa de puternică şi consolidată, încît poate să ajute rezolvarea diverselor probleme de patologie generală. În toate disciplinele medicale există o participare endocrină, începînd de la psihiatrie pînă la dermatologie. Fenomenul nu este surprinzător, pentru că orice boală viscerală sau de ţesut influenţează sistemul endocrin sau este determinată de o perturbare a funcţiilor endocrine. Orice boală endocrină majoră influenţează restul organismului şi creează o patologie corelativă, tisulară şi organică.

Hormonii, în special cei de sinteză, au pătruns în medicina generală şi sînt folosiţi în terapeutica celor mai diferite afecţiuni neendocrine.

Cunoştinţele de endocrinologie minimale apar ca o necesitate pentru orice medic în epoca noastră.

Sperăm că aceste date introductive au reuşit să atragă atenţia asupra particularităţilor istorice ale endocrinologiei şi asupra importanţei ei în medicina modernă. Am subliniat, de asemenea, contribuţia adusă de şcoala medicală românească la dezvoltarea acestei ramuri a biologiei şi medicinei.

2. Hormonologia generală

Hormogeneza, acţiunile şi mecanismele de acţiune ale hormonilor

După definiţia clasică, hormonii sînt substanţe sintetizate la nivelul unor organe speciale, glandele endocrine, eliberate în circulaţie şi transportate pe această cale la receptorii specifici. Denumirea a fost dată de S t a r l i n g, în 1905, de la cuvîntul grecesc *hormao* care înseamnă *a excita, a stimula.* Definiţiile clasice nu mai corespund întru totul ; hormonii nu sînt sintetizaţi şi secretaţi exclusiv la nivelul organelor specializate, această proprietate avînd-o şi alte ţesuturi sau organe : ţesutul nervos, intestinul, ficatul, rinichii etc. ; hormonii au acţiuni nu numai de tip stimulator, ci şi inhibitor, iar unii hormoni apar cu acţiune strict locală, nu la distanţă. Ipoteza lui B o r d e a u, susţinută de C. I. P a r h o n, că fiecare ţesut, fiecare celulă, are o secreţie internă apare mai aproape de realitate.

Endocrinologia se ocupă cu funcţia organelor specializate, sistemul endocrin şi neuroendocrin, hormonii secretaţi în aceste sisteme fiind esenţiali proceselor biologice majore ; creştere, dezvoltare şi reproducere, controlul homeostaziei, inducerea modificărilor metabolice necesare supravieţuirii organismului în condiţii adverse.

Glandele endocrine au origini variate, dezvoltîndu-se din cele trei structuri embrionare : ecto-, endo- şi mezoblastică. De origine ectoblastică sînt : adenohipofiza şi organele endocrine derivate din sistemul nervos (neurohipofiza, pineala, medulosuprarenala şi probabil celulele C), de origine endoblastică sînt : tiroida, paratiroidele, timusul, pancreasul endo-

Scanned with OKEN Scanner

crin ; origine mezoblastică au organele endocrine cu secreţie steroidă, corticosuprarenala şi gonadele.

După structură, hormonii au fost grupaţi în următoarele categorii : amine, polipeptide (incluzînd şi grupul de hormoni glicoproteici) şi steroizi. S-ar mai putea adăuga acizii graşi esenţiali, precursori ai prostaglandinelor deşi prostaglandinele nu apar cu rol hormonal direct, ci de modulare a sensibilităţii receptorilor la hormoni. Structura chimică a fost identificată pentru marea majoritate, excepţia constituind-o hormonii glicoproteici. Aceşti hormoni apar formaţi din două subunităţi α şi β ; prima cu structură similară la TSH şi gonadotropi, a doua specifică hormonului. În marea lor majoritate hormonii au fost obţinuţi pe cale sintetică. Astfel :

Hormoni neurohipofizari	— *Vasopresina sau h. antidiuretic* (ADH) : octapeptid, sintetizat. *Ocitocina :* octapeptid, sintetizat. *Vasotocina :* octapeptid, sintetizat.
Hormoni hipofisiotropi	— *TRH.* tripeptid, sintetizat. *LH./FSH.-RH,* decapeptid sintetizat ; SRIF (factorul de inhibare a eliberării somatotropului SOMATOSTATIN), tetradecapeptid, sintetizat. *MIH* — tripeptid, sintetizat.
Hormoni adenohipofizari aminoacizi	— *H. de creştere* (GH) sau somatotrop, 188 (a.a.) sinteza în studiu. *Prolactina* (P), 198 a.a. structură identificată la oaie şi recent la om. *H. melanoforic* (MSH) α-13 a.a., β-22 a.a., sintetizat. *H. corticotrop* (ACTH), 39 a.a., h. sintetic 24 a.a. *H. tireotrop* (TSH), glicoproteină, în studiu. *H. foliculinizant* (FSH), glicoproteină, în studiu. *H. luteinizant* (LH), glicoproteină, în studiu.
Hormoni tiroidieni	— *Tiroxina* (T_4), tetraiodotironină, sintetizată. *Triiodtironina,* sintetizată.
Celulele C	— *Calcitonina,* 32 a.a., sintetizată.
Paratiroide	— *Parathormonul,* 84 a.a., parţial sintetizat.
Pancreas	— *Insulina,* 51 a.a., sintetizată, necomercializată.
(insule Langerhans)	*Glucagon,* 29 a.a., în studiu.
Medulosuprarenala	— *Adrenalina,* aminoacid, sintetizat. *Noradrenalina,* aminoacid, sintetizat.

Scanned with OKEN Scanner

Corticosuprarenala	— *Cortisol,* hormon steroid, sintetizat. *Desoxicorticosteron,* steroid, sintetizat.
Gonade (testicul, ovar)	— *Testosteron,* h. steroid, sintetizat. *Estrogeni,* h. steroizi, sintetizaţi. *Progesteron,* h. steroid, sintetizat.

Cunoscîndu-se structura hormonilor a fost posibilă nu numai producerea lor pe cale sintetică, dar şi corelarea unor acţiuni cu anumite funcţiuni moleculare. A fost posibilă sinteza hormonilor în care unele acţiuni au fost consolidate, iar altele eliminate. Astfel, steroizii anabolici derivaţi din testosteron au fost obţinuţi prin adăugarea unui metil în C_{17} sau eliminarea metilului din C_{19}. De asemenea, s-au obţinut corticosteroizii cu efect predominant mineralo-regulator (9 α -fluorocortisol) sau antiinflamator (Δ_1, 9 α-fluoro, 16 metil cortisol).

Sinteza la nivelul organelor endocrine este de asemenea în mare parte elucidată. Pentru hormonii polipeptizi se sugerează un mecanism asemănător sintezei proteinelor specifice, după informaţia codificată. Hormonii aminici şi sterolici sînt sintetizaţi din precursori existenţi în organism, sînt convertiţi în hormoni la nivelul celulelor endocrine sub acţiunea unor enzime specifice : astfel, sinteza catecholaminelor şi hormonilor tiroidieni din tirozină, a steroizilor din colesterol.

Unele glande endocrine conţin hormoni în depozit (tiroida), iar în altele depozitele sînt reduse sau absente (corticosuprarenala, pancreasul, paratiroidele), sinteza fiind în funcţie de solicitare. Hormonii eliberaţi în circulaţie sînt transportaţi de variate proteine plasmatice, unele specifice (cu afinitate pentru hormonul respectiv), iar altele nespecifice. Cu proteinele specifice (globuline) hormonii formează legături stabile constituind un depozit hormonal circulant inactiv. Astfel sînt globulinele cu afinitate pentru tiroxină (TBG), cortisol (CBG), testosteron şi estrogeni (SHBG). Cu proteinele nespecifice (prealbumine, albumine) legăturile sînt instabile şi disociaţia rapidă. O mică fracţiune liberă este biologic activă, această fracţiune fiind în echilibru cu fracţiunea legată.

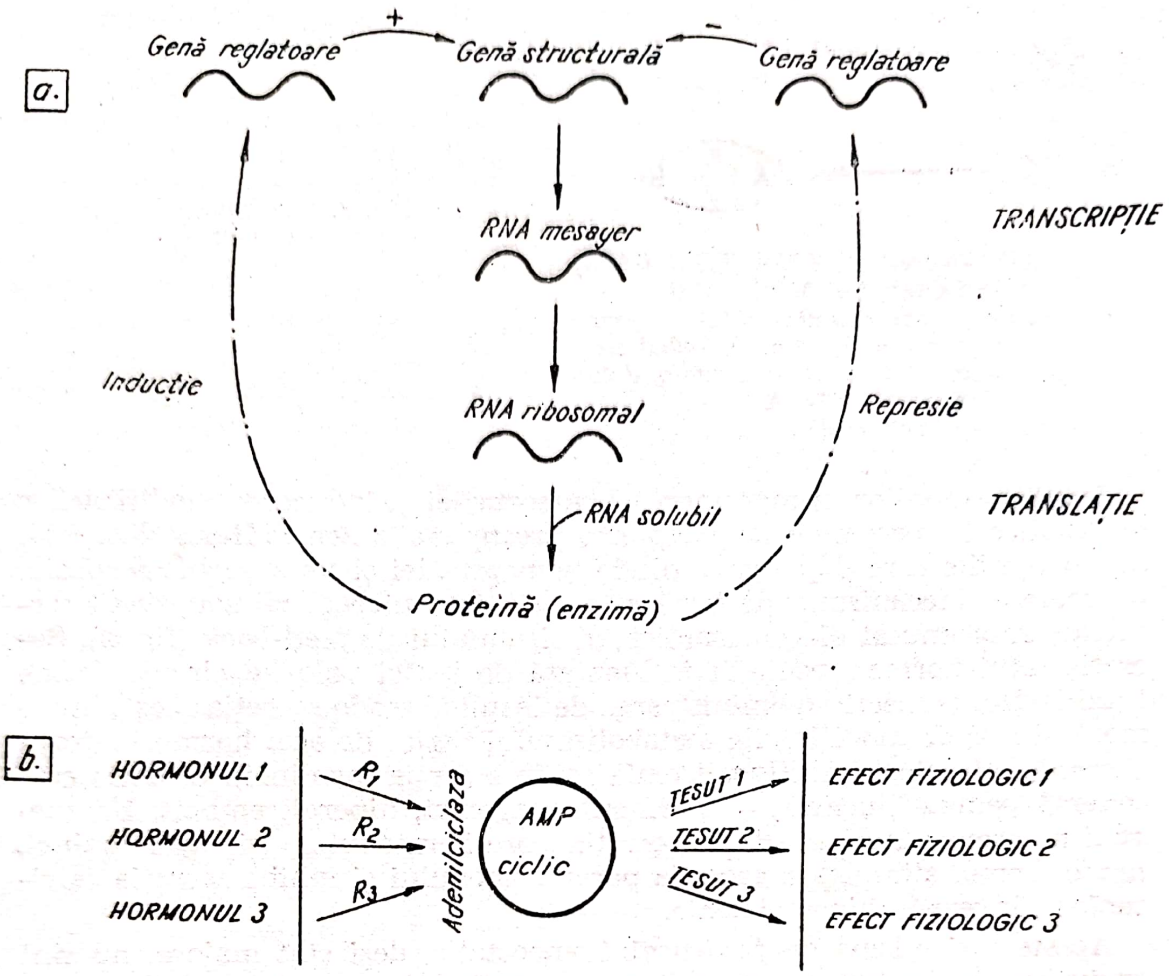
La nivelul receptorilor hormonii se combină cu proteine citoplasmatice şi nucleare specifice care fixează, concentrează şi activează hormonul, unii hormoni suferind modificări la acest nivel : tiroxina (deiodare), testosteronul (reducere în C_5) etc.

Degradarea hormonală şi conjugarea se realizează predominant la nivelul organelor specializate, ficat şi rinichi. Metabolitele conjugate sau nu — şi într-un procent redus hormonii intacţi — sînt eliminaţi prin rinichi şi parţial prin bilă. Tehnicile moderne cu hormoni marcaţi au facilitat precizarea valorii clearence-ului metabolic (MCR), iar pentru unii hormoni, a valorii producţiei pe unitate de timp.

În ce priveşte acţiunea hormonilor este stabilit că aceştia nu intervin direct în procesele metabolice, dar sînt factori esenţiali în reglarea lor. Asupra unei funcţiuni pot acţiona mai mulţi hormoni. Acţiunea lor poate fi sinergică, antagonistă (insulină-glucagon), complementară (estrogeni, progesteron), de potenţare (cortisol-catecholi).

Mecanismul de acţiune al hormonilor este în cercetare. Teoriile moderne, uniciste, încearcă să explice variatele acţiuni ale hormonilor sau ale aceluiaşi hormon printr-un mecanism unic : în sinteza de enzime sau

Scanned with OKEN Scanner



b. Hormonii specifici interacționează cu receptorii tisulari specifici pentru a activa adenilciclaza. AMP ciclic care se formează determină la nivelul fiecărui țesut un efect fiziologic diferit, caracteristic țesutului.

Fig. 1.
Mecanismul de acțiune al hormonilor : a) la nivelul genomului și al sintezei proteice ; b) la nivelul adenilatciclazei (după Rasmussen H, 1968, modificat).

în activarea lor (fig. 1). După prima teorie hormonii acționează la nivelul genomului, stimulînd transcripția ARN-ului sau la nivelul ribozomilor, stimulînd translația. După o a doua teorie (S u t h e r l a n d) hormonii acționează asupra adenilatciclazei sau a fosfodiesterazei, sisteme enzimatice implicate în formarea și degradarea adenilatului ciclic (cAMP), necesar activării enzimelor cAMP-dependente, de tipul protein-kinazelor. S-a sugerat și o ipoteză care îmbină ambele teorii după care adenilatul ciclic ar avea rol de mesager intracelular și prin declanșarea unor reacții în cascadă ar interveni și în formarea sau degradarea ARN-ului. Observațiile arată că în însăși acțiunile aceluiași hormon nu pot fi explicate printr-un singur mecanism ; astfel, acțiunile corticosteroizilor la nivel hepatic și nivel periferic (țesut muscular, adipos).

Scanned with OKEN Scanner

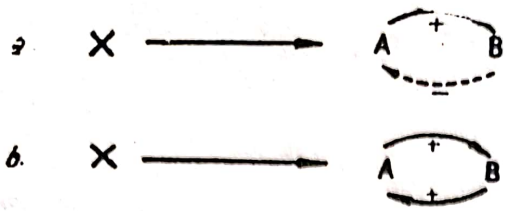


Fig. 2. Conexiunea inversă (feed-back)

CONEXIUNEA INVERSĂ (FEED–BACK) ÎNTRE DOUĂ VARIANTE A și B
a. Feed-back negativ cînd X provoacă creșterea lui A, care determină creșterea lui B, B-ul în creștere determină scăderea lui A.
b. Feed-back pozitiv.

Rolul hormonilor în menținerea homeostaziei și inducerea modificărilor metabolice în procesele de adaptare, presupune o sensibilitate deosebită la fluctuațiile care depășesc limitele homeostaziei și un mecanism special de reglare. Mecanismul de bază este de tipul autoreglării sau, după termenul împrumutat din cibernetică, al sistemului de *feed-back* (fig. 2). Secreția unui hormon poate fi influențată de însăși valorile circulante ale hormonului respectiv (administrarea de insulină scade secreția acestui hormon), dar și de modificările metabolismului reglat de acel hormon (hiperglicemia stimulează și hipoglicemia scade secreția insulinei). Situația este inversă pentru glucagon — hormon antagonist, hiperglicemiant. Un mecanism asemănător există în secreția parathormonului și calcitoninei, hipocalcemia stimulează secreția parathormonului și inhibă secreția calcitoninei, invers în hipercalcemie.

Aceste mecanisme de *feed-back* homeostatic, deși sînt majore, nu sînt exclusive, în reglarea acestor hormoni putînd interveni și alți factori. Astfel, în secreția postprandială a insulinei intervin factori gastrointestinali (enterohormoni), ca : gastrina, secretina, pancreozimina, enteroglucogonul, care prin acțiune directă sau indirectă — modificarea glicemiei și (sau) aminoacidemiei — acționează asupra secreției hormonilor pancreatici. În condiții de strees secreția insulinei poate fi de asemenea modificată prin hormonii hiperglicemianți secretați în aceste situații : catecholamine, cortisol etc.

Alte organe endocrine au un sistem de reglare mai complex, activitatea lor fiind integrată funcției sistemului nervos central. Activitatea glandelor tiroida, corticosuprarenala, glandele sexuale este reglată de adenohipofiză care, exceptînd hormonii cu acțiunea directă, secretă *tropi hipofizari* cu acțiuni specifice asupra glandelor periferice (fig. 3). Activitatea adenohipofizei este controlată, la rîndul ei, de zona hipotalamică adiacentă, zonă neurosecretoare, în care sînt sintetizați factorii hipofisiotropi cu rol stimulatori sau inhibitori ai eliberării hormonilor adenohipofizari (v. cap. *neuroendocrinologie*).

Complexul hipotalamo-hipofizar poate asigura controlul de bază al secreției hormonilor periferici : tiroidieni, corticosuprarenali, sexuali. Reglarea se face tot printr-un mecanism de feed-back negativ, factorul important fiind valoarea hormonului periferic circulant. Scăderea frac-

Scanned with OKEN Scanner

ției libere a tiroxinei, cortisolului, hormonilor sexuali, stimulează secreția tropului hipofizar respectiv, care va crește activitatea glandei periferice, secreția hormonului hipofizar reducîndu-se odată cu normalizarea valorii hormonului circulant. Invers, creșterea valorii circulante a hormonului periferic inhibă secreția tropului hipofizar. Cunoașterea acestor mecanisme este importantă în diagnosticarea sediului leziunii în sindroamele tiroidiene, corticosuprarenale și gonadice (v. capitolele respective).

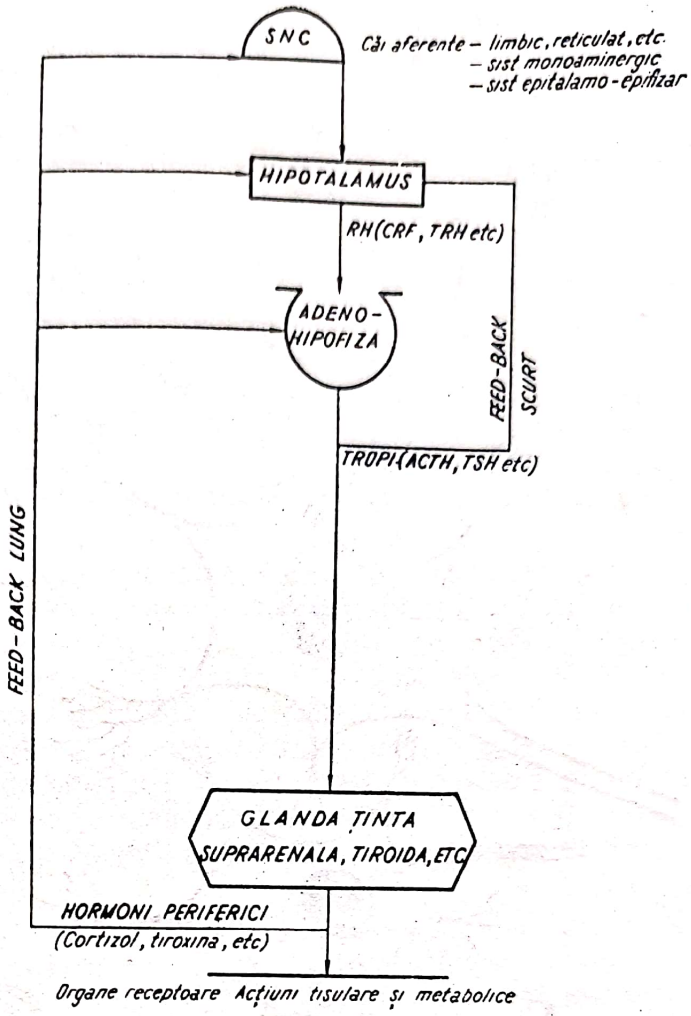


Fig. 3. Reglarea sistemului hipotalamo-hipofizar.

3. Neuroendocrinologie

Funcția organismului este asigurată de un complex de aparate și organe, într-o continuă ajustare la solicitările factorilor de mediu. Adaptarea n-ar fi posibilă fără existența unor căi de comunicație efective. Informațiile culese de intero- și extero-receptori sînt integrate centrilor de comandă care decid asupra răspunsului. Ca sisteme majore de integrare și coordonare sînt în prezent admise două : sistemul nervos și sistemul endocrin, primul utilizînd predominant calea sinaptică, iar al doilea calea umorală.

Multă vreme funcțiile acestor două sisteme s-au considerat mai mult sau mai puțin independente. Cercetări ulterioare au precizat corelațiile dintre cele două sisteme, ceea ce a dus la crearea unei specialități derivate, a neuroendocrinologiei. S-au precizat raporturile morfofuncționale dintre sistemul nervos și endocrin și s-a stabilit interdependența dintre cele două sisteme. De o importanță deosebită a fost demonstrarea existenței neuronilor neurosecretori caracterizați prin prezența granulațiilor secretorii și axonilor asinaptici conectați sistemului capilar (conexiuni neurohematice în organe neurohemale) (fig. 4). S-au descris mai multe sisteme neurohormonale centrale, mai importante fiind :

a) sistemul peptidergic hipotalamic ai cărui neuroni sintetizează hormoni peptidici : vasopresină, oxitocină și factorii hipofiziotropi ;

Scanned with OKEN Scanner

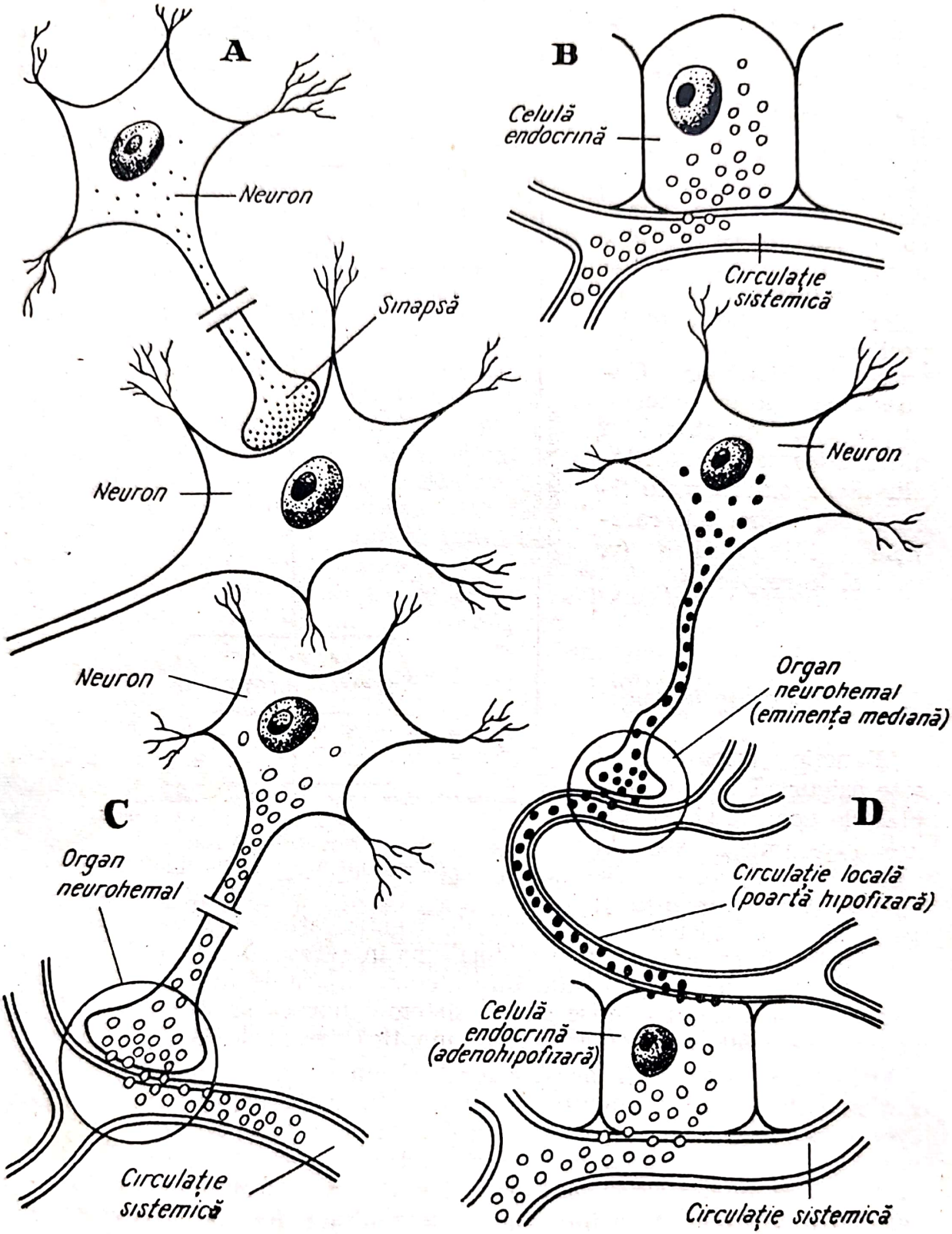


Fig. 4.
Neurosecreția. A. Neurotransmisia : mediatorii chimici produși de neuron acționează la nivelul sinapsei. B. Secreția endocrină : hormonii, produși de o celulă glandulară, sînt transportați prin circulația sanghină și acționează pe țesutul receptor. C. Neurosecreția hormonală : neurohormonii, produși de neuron, sînt eliberați în organe neurohemale și transportați prin circulația sanghină la țesutul receptor. D. Sistemul neuroendocrin hipotalamo-adenohipofizar. (Schemă M. Coculescu, F. Grigorescu).

Scanned with OKEN Scanner

b) sistemul aminergic ai cărui neuroni sintetizează catecholamine (dopamină, noradrenalină) și indolamine. Acești factori aminici au nu numai rolul de mediatori chimici (neurotransmițători sinaptici), ci și de neurohormonii cu activitate corelată sau nu neuronilor peptidergici.

În ultimele două decade cercetările au fost axate pe sistemul hipotalamo-hipofizar care ar reprezenta canalul de comunicație între cele două sisteme, nervos și endocrin. Studiile raporturilor morfo-funcționale au atribuit un rol crucial acestui sistem datorit atît structurii lui speciale cît și conservării activității după extirparea cortexului sau izolarea conexiunilor nervoase. Structura deosebită include o componentă nervoasă — hipotalamusul — constituită dintr-o multitudine de nuclei, unii capabili de sinteze hormonale, și o componentă endocrină, hipofiza, răspunzătoare, de asemenea, de sinteza unui număr de hormoni. Ambele zone, nervoasă și endocrină, sintetizează hormoni cu acțiune directă, pe receptori specifici periferici și indirectă — mediată printr-un organ endocrin căruia îi controlează activitatea.

În ce privește independența față de cortex, s-a stabilit că sistemul hipotalamo-hipofizar izolat poate asigura numai funcțiile bazale, pentru funcțiile complexe fiind necesare conexiunile cu alte arii cerebrale. Sistemul hipotalamo-hipofizar trebuie inclus în circuitele neurale care conectează ariile integrative ale funcțiilor autonome, motorii, motivaționale etc., de interes deosebit fiind raporturile cu sistemul limbic, care integrează comportamentul. Sistemul hipotalamo-hipofizar ar reprezenta placa turnantă dintre sistemul nervos și endocrin, zona de convertire a informației nervoase în informație hormonală, sistem de interes major pentru endocrinologie.

Structura și funcția hipotalamului, deosebit de complexă, este parțial elucidată. Reprezintă un important centru receptor și efector. S-au pus în evidență variați receptori specifici : osmo- și voloreceptori corelați centrilor setei și secreției de ADH, chemoreceptori sensibili la concentrația glucozei și acizilor grași liberi plasmatici — centrii gluco- și lipostat — (posibil și centrii sensibili la anumiți aminoacizi) corelați centrilor foamei și saților dar și secreției variațiilor hormoni adenohipofizari (STH, ACTH), termoreceptori corelați centrilor termici și secreției de TSH, receptori sensibili la variați stimuli senzoriali corelați centrului ovulației etc. De o deosebită importanță apar receptorii sensibili la concentrația unor hormoni plasmatici, centrii importanți în mecanismul cibernetic de reglare (centri de feed-back).

Din multitudinea nucleilor hipotalamici mai importanți pentru corelațiile neuroendocrine sînt cei formați din neuroni neurosecretori peptidergici. În prezent sînt cunoscute două sisteme de acest fel : sistemul hipotalamo-neurohipofizar și sistemul hipotalamo-adenohipofizar.

Sistemul hipotalamo-neurohipofizar este reprezentat de nucleii situați în zona hipotalamică anterioară, nucleii supraoptici (SO) și paraventriculari (PV), ai căror axoni asinaptici formează marea parte a fasciculului hipotalamo-hipofizar (fig. 9). Parte din fibre se termină la nivelul eminenței mediane, majoritatea formează tulpina infundibulară și se termină în partea distală a neurohipofizei (retrohipofiza sau hipofiza posterioară după nomenclatura mai veche). Nucleii SO și PV sînt asociați sintezei vasopresinei (h. antidiuretic, ADH) și ocitocinei. Hormonii,

Scanned with OKEN Scanner

legaţi de o proteină specifică — neurofizina — sînt transportaţi de-a lungul axonilor şi depozitaţi în neurohipofiză, de unde sînt eliberaţi în circulaţie, acest organ neurohemal reprezentînd partea distală a sistemului secretor hipotalamic. S-a sugerat şi o a doua cale de eliberare în lichidul cefalorahidian.

Structura acestor hormoni a fost identificată de Du Vigneaud în 1954, şi au fost obţinuţi pe cale sintetică. Sînt octopeptide formate dintr-un inel pentapeptidic cu punte disulfidică şi de un lanţ lateral tripeptidic. Diferenţele dintre hormoni sînt minime, ADH-ul are în lanţul tripeptidic arginină-8 sau lizină-8 (după specie), ocitocina leucină-8, iar în inelul pentapeptidic respectiv phenilalanină-3 şi isoleucină-3. La speciile inferioare s-a izolat un hormon cu structura mixtă, vasotocina cu inelul pentapeptidic similar ocitocinei şi lanţul lateral al vasopresinei. Acest hormon a fost identificat cu teste biologice la mamifere inclusiv la om, de S. Pavel şi colaboratorii.

Rolul vasopresinei (ADH) este de a conserva apa în organism. Acţionează asupra mecanismului de concentraţie şi diluţie renală, la nivelul tubului contort distal şi al canalului colector, stimulează resorbţia de apă, într-o măsură de uree, în celulele renale. Ca mecanism de acţiune se sugerează şi stimularea unui transport activ mediat prin adenil-ciclază. ADH-ul are importanţă deosebită în menţinerea volumului şi constanţei lichidului intravascular, la rîndul lor condiţionate de aportul de apă şi Na. Creşterea presiunii osmotice stimulează setea şi secreţia de ADH. Prin creşterea aportului şi scăderea excreţiei de apă osmolalitatea revine la valorile normale. Deprivarea de apă este de asemenea un stimulent, pe cînd ingestia de apă sau alcool inhibă secreţia. Stimulii care determină secreţia de ADH acţionează cel puţin asupra a două mecanisme diferite : umoral şi nervos. Stimulii umorali acţionează asupra osmo- şi voloreceptorilor localizaţi în aria hipotalamică, avînd efect şi asupra hipotalamului izolat. Pentru stimulii nervoşi (durere, stări emoţionale etc.), conexiunile nervoase sînt indispensabile. Eliberarea ADH-ului în hemoragii necesită de asemenea integritatea conexiunilor nervoase.

ADH-ul sau vasopresina mai are — la doze farmacologice — acţiune directă mioconstrictoare asupra musculaturii netede, inclusiv arteriolare. Are de asemenea acţiune similară h. hipofiziotropi asupra eliberării ACTH-ului.

Acţiunile ocitocinei sînt predominant mioconstrictoare asupra musculaturii netede, majoră fiind acţiunea ocitocică. Acţiunile sînt corelate funcţiei de reproducere, transportului spermatozoizilor, contracţiilor uterine în iniţierea travaliului, contracţia celulelor mioepiteliale în expulzia de lapte. Eliberarea ocitocinei pare să se producă reflex prin stimularea colului uterin, fundului uterin, mamelonului.

Sistemul hipotalamo-adenohipofizar este reprezentat de o aria semilunară hipotalamică, bine definită, aria hipofiziotropă Halasz, ai cărei neuroni secretori peptidergici sintetizează factorii hipofizotropi de stimulare sau eliberare (releasing factors-RF) şi inhibitori (inhibiting factors) a secreţiilor adenohipofizare. Această arie nu coincide cu teritoriile nucleare aşa cum sînt definite de citoarhitectonica clasică. În interiorul ei se găsesc nucleul arcuat, o mică parte din nucleul ventromedial, o parte

Scanned with OKEN Scanner

din aria retrochiasmatică (incluzînd partea parvicelulară a nucleului supraoptic), o parte din nucleul periventricular anterior (situat medial de nucleul paraventricular). Neurosecreția ariei hipofiziotrope este controlată de sistemul de reglare al factorilor hipofiziotropi din care fac parte, cu un rol mai bine precizat, nucleii anterior, ventromediali și premamilari hipotalamici, aria preoptică și alte structuri ale sistemului limbic.

Pe măsură ce factorii hipofiziotropi sînt identificați și obținuți pe cale sintetică, sînt trecuți în categoria hormonilor (RH și IH). Proprietățile comune ale factorilor hipofiziotropi sînt : structura chimică de polipeptide, secreția de cantități de ordinul nanogramelor, mecanisme de acțiune la nivelul membranelor celulelor adenohipofizare, probabil prin activarea adenilat-ciclazei, lipsa specificității de specie.

Se acceptă că factorii hipofiziotropi, eliberați de axonii tractului tuberoinfundibular la nivelul eminenței mediane, sînt transportați în adenohipofiză printr-un sistem vascular cu structură specială, sistemul porthipofizar descris de P o p a și F i e l d i n g în 1930, care leagă sistemul nervos (eminența mediană) de cel endocrin (adenohipofiza). Sistemul este format dintr-un plex capilar — derivat din arterele hipofizare superioare situat între eminența mediană și partea tuberală a adenohipofizei (fig. 9). Capilarele plexului formează anse care pătrund în eminența mediană, stabilind contacte neurohemale cu terminațiile axonilor tuberoinfundibulari. Sîngele din capilarele plexului este colectat de o serie de vene paralele, vizibile pe fața anterioară a tulpinii hipofizare, care se deschid în capilarele sinusoidale ale adenohipofizei. Sistemul vascular porthipofizar scurtcircuitează circulația generală, este economic și direct, adaptat unor secreții la valori infinitezimale și unei acțiuni rapide.

Teoretic, factorii hipofisiotropi de stimulare ar trebui să fie secretați pentru fiecare hormon hipofizar și să fie specifici pentru secrecția respectivă. Pînă în prezent, în majoritate au fost identificați, dar structura chimică a fost precizată și sinteza realizată numai pentru unii. Specificitatea nu apare absolută. Astfel :

— factorul de eliberare a h. de creștere sau somatotrop (GHRF sau SRF) identificat, cu structura în studiu ;
— factorul de eliberare a prolactinei (PRF) are structura neidentificată ;
— factorul de eliberare a h. melanoforic (MRF) are structura în studiu ;
— pentru eliberarea h. corticotrop s-au izolat doi factori α -CRF și β-CRF, ultimul — cu structură apropiată vasopresinei — fiind mai activ ;
— hormonul de eliberare a h. tireotrop (TRH) are structura identificată, tripeptid (piroglutamyl-histidil-prolinamidă) — a fost obținut pe cale sintetică. Acțiunea nu apare specifică eliberării TSH-ului, eliberează și prolactina, iar după unele observații și STH-ul ;
— pentru h. gonadotropi, foliculinizant (FSH) și luteinizant (LH) s-a identificat structura unui hormon, decapeptid, cu acțiune predominantă asupra LH dar și cu acțiune asupra FSH-ului, care a fost obținut pe cale sintetică, LH/FSH—RH.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește factorii inhibitori s-au identificat : factorul de inhibiție al secreției prolactinei (PRIF), al secreției de MSH (MIF) — tripeptid (prolil-leucil-glicolamidă), care apare ca o secvență de ocitocină și recent a h. somatotrop (SRIF), numit și somatostatin, tetradecapeptid obținut pe cale sintetică. Menționăm că factorii inhibitori izolați pînă în prezent, sînt numai pentru hormonii adenohipofizari cu acțiune directă, fără *feed-back* hormonal periferic specific.

Regiunea hipotalamică conține un sistem monoaminergic complex, evidențiat prin studii de histochimie fluorescentă și biochimie. A fost cercetat îndeosebi sistemul neuronilor catecholaminici (CA-neuroni), a căror funcțiune apare independentă de funcțiunea sistemului similar periferic, bariera hematoencefalică fiind permeabilă pentru catecholi nu pentru catecholamine. Două sisteme aminergice apar mai importante, un sistem dopaminergic (DA-neuroni) situat în zona infundibulo-tuberiană este asociat secreției gonadotrope și prolactinei și pare să coordoneze funcția ovulatorie și de lactație. Al doilea sistem noradrenergic (NA-neuroni) apare cu acțiune mai complexă, mai importantă fiind inhibiția activității CRF-ului și stimularea activității SRF-ului. Mecanismul de acțiune al catecholaminelor este neclar, se sugerează o acțiune la nivelul terminațiilor axonale a neuronilor peptidergici (acțiune axoaxonală), rolul lor fiind în modularea secreției neurohormonilor peptidici.

În ceea ce privește reglarea hipotalamo-adenohipofizară, aceasta pare complexă. Secreția neuronilor peptidergici modulată sau nu de secreția neuronilor aminergici, este transportată prin sistemul vascular port hipofizar în adenohipofiză, unde stimulează eliberarea, posibil și sinteza, h. hipofizari. Între neurohormoni și hormonii adenohipofizari se sugerează un mecanism de reglare de tip cibernetic, *feed-back* negativ scurt : neurohormonul stimulează eliberarea hormonului adenohipofizar și este inhibat prin creșterea valorilor acestuia (fig. 3).

Pentru tropii hipofizari (ACTH, TSH, h. gonadotropi) secreția este reglată prioritar prin sistemul de *feed-back* negativ lung prin concentrația plasmatică a hormonilor periferici. Astfel, scăderea valorilor corticosteroizilor plasmatici stimulează sistemul hipotalamo-hipofizar, crește eliberarea ACTH-ului, care stimulează secreția corticosuprarenală, restabilind valorile plasmatice ale corticoizilor care vor inhiba secreția hipotalamo-hipofizară.

Pentru hormonii cu acțiune directă morfologică și (sau) metabolică (STH, prolactină, MSH) sistemul de reglare apare central prin factorii hipotalamici stimulatori și inhibitori, prin acțiunea unor factori metabolici și (sau) hormonali.

Centrii de *feed-back* sînt hipotalamici sau (și) hipofizari, importanța fiind deosebită după hormoni. Pentru funcția tiroidiană centrul cel mai important apare adenohipofizar, acești hormoni inhibînd acțiunea TRH-ului la nivelul celulei hipofizare. Pentru funcția corticosuprarenală centrul important este hipotalamic, corticosteroizii inhibînd eliberarea CRF-ului. Important pentru activitatea acestei glande este existența și a unui alt centru hipotalamic de *feed-back*, „centrul de stress", a cărui activitate nu este inhibată de valorile bazale ale corticosteroizilor plasmatici, pragul de sensibilitate al neuronilor fiind mai înalt. Acest centru ar

Scanned with OKEN Scanner

explica menținerea secreției corticosuprarenale crescute în condițiile de stress. Pentru h. gonadotropi centrul de feed-back al secreției bazale apare a fi în zona hipofisiotropă, pentru inhibiția ovulației în zona anterioară, preoptică și probabil suprachiasmatică.

Sistemele de reglare hormonală menționate nu sînt exclusive. Secreția h. adenohipofizari poate fi influențată de factori umorali sau de alți hormoni care probabil acționează predominant la nivel hipotalamic. Astfel, secreția hormonului de creștere este modificată de concentrația glucozei și acizilor grași liberi și plasmatici, de unii acizi aminați ca arginina de catecholamine, cu acțiune pe α (stimulatorie) și β receptori (inhibitorie), secreția ACTH-ului de valorile glicemiei, de ADH, secreția prolactinei este inhibată de hormonii sexuali în doze mari etc. (v. capitolele respective).

Un alt aspect care trebuie menționat este caracterul ciclic al unor secreții hormonale, cele mai multe avînd ciclicitate circadiană. Aceste ritmuri circadiene *(circa dies,* aproximativ 24 de ore) nu sînt limitate la sistemul endocrin, temperatură, activitatea cardiovasculară, respiratorie, excreție urinară de K, Na, P, avînd de asemenea ciclicitate circadiană. Raporturile între aceste ritmuri nu sînt elucidate, unele apar independente, astfel nu este o corelație între ritmurile secreției corticosuprarenale și ritmurile excreției renale de Na, deși steroizii corticosuprarenali au acțiune asupra natriurezei. Ritmurile circadiene sînt endogene și se sincronizează treptat după naștere, sub acțiunea factorilor periodici de mediu, lumină-întuneric, sau factorii sociali, importanță avînd factorul periodic dominant, așa-numit *Zeitgeber,* care la om poate fi activitatea socială. Modificarea acestui *Zeitgeber* prin deplasări la distanțe mari, cu diferențe mari de orare sau prin modificarea activității sociale, necesită o resincronizare care poate dura de la cîteva ore la cîteva zile, perioadă importantă pentru echilibrul organismului și randamentul profesional.

Dintre ritmurile circadiene endocrine cel mai important este al corticosuprarenalei ; valoarea secreției crește începînd de la 4 a.m., valorile maximale fiind în jurul orei 6—9 a.m. Ritmul este alterat în sindroamele corticosuprarenale hiperfuncționale sau în leziuni ale sistemului nervos central. Alt ritm important este al hormonului de creștere, ritmul apare corelat somnului, valorile maximale fiind la 2 ore de somn, al prolactinei — recent cercetat. Ritmul circadian al activității tiroidiene este încă în discuție.

Alte ritmuri sînt ale hormonilor gonadotropi. Acestea sînt corelate activității ciclice ovulatorii, secreția la sexul masculin fiind aciclică.

Observații recente au demonstrat că secreția unor hormoni hipofizari ACTH, gonadotropi, probabil și a celorlalți hormoni hipofizari încă necercetați are caracter episodic al cărui mecanism nu este încă elucidat.

O caracteristică a sistemului de reglare hipotalamohipofizar este a sistemului de amplificare în cascadă (BESSER) în sensul creșterii valorii secreției hormonale la fiecare treaptă stimulată — secreția factorilor hipofiziotropi la nivel de nanograme, a hormonilor hipofizari la valori de micrograme, a hormonilor periferici (corticosuprarenali, sexuali) la valori de miligrame.

Scanned with OKEN Scanner

4. Fiziologia creşterii

Creşterea foetală. Ritmul creşterii foetale este superior celui din viaţa postnatală. În viaţa postnatală asemănări cu ritmul creşterii din viaţa foetală pot fi observate şi în primul sau al doilea an de viaţă. Mecanismul creşterii embrionare şi foetale atît la animale cît şi la om constă mai ales din diviziunea mitotică şi multiplicarea celulelor mononucleare diploide.

Concepţia hiperplaziei celulare care domină creşterea foetală şi a hipertrofiei celulare cu menţinerea hiperplaziei celulare din anumite ţesuturi din viaţa postnatală este susţinută de mai mulţi autori Winick şi Nobele, Check).

În determinarea ritmului accelerat al creşterii foetale la om, rolul preponderent revine factorilor materni şi mediului uterin în care se dezvoltă fătul (Tanner). Factorii genetici şi hormonali se evidenţiază în perioada postnatală. În sprijinul acestei afirmaţii sînt observaţiile clinice şi experimentale asupra perioadei foetale, astfel :

a) Hipofizectomia la păsări şi mamifere are un efect minor, dacă nu chiar nul asupra creşterii foetale, deşi hipofiza foetală sintetizează somatotrop de timpuriu la om, din a 9-a săptămînă de gestaţie.

b) Monştrii anencefalici au o lungime normală la naştere, hipofiza lor, deşi prezentă, fiind hipoplazică şi corticosuprarenala atrofică.

c) Deficienţa hormonilor tiroidieni la făt nu duce la o întîrziere în creşterea liniară a oaselor, deşi împiedică maturizarea cerebrală şi scheletală. Lungimea la naştere a 22 de cretini a fost în medie normală — 51.7 cm (după observaţia lui Anderson).

d) Copiii cu hiperplazie corticosuprarenală congenitală virilizantă, deci cu un exces de hormoni androgeni încă din viaţa intrauterină, au o lungime medie normală la naştere.

e) Ablaţia zonelor simpaticului terminal la embrion produce tulburări profunde de creştere şi diferenţiere în prezenţa unei activităţi hormonale normale (Champy şi Coujard).

În urma acestor cîteva observaţii se poate conchide că hormonii foetali au un efect minor, neglijabil, în reglarea creşterii foetale.

Răspunzătoare de creşterea foetală s-a sugerat a fi activitatea hormonilor materni şi placentari, dar mecanismele sînt neclare, bariera foetoplacentară fiind puţin permeabilă pentru hormonii proteici materni.

Odată cu descoperirea hormonului somatotrop-lactogen, secretat de placentă (C.G.P. sau H.P.L.) şi a creşterii progresive a acestuia în cursul sarcinii, se spera o elucidare a mecanismului creşterii foetale, dar eliberarea C.G.P-ului apare unidirecţional în sîngele matern. Administrarea C.G.P-ului (un gram pe săptămînă timp de 6 luni) la 2 copii cu hipopituitarism a produs accelerarea ritmului creşterii (Grumbach).

Creşterea postnatală. După naştere, factorii genetici şi endocrini apar determinanţi asupra creşterii. Vom prezenta la început, ca indici ai creşterii şi maturizării, ritmul creşterii liniare şi vîrsta osoasă.

Privind *ritmul creşterii liniare* (tabelul 1, 2) din viaţa postnatală în primul an de viaţă, copilul avansează cu o medie de 18 cm, în al doilea an cu o medie de 9 cm şi în al treilea an cu o medie de 7,8 cm. În anii următori ritmul creşterii diminuă uşor pînă la 6 cm pe an la vîrsta de 6 ani şi apoi se menţine aproape în platou pînă la prepubertate cu o

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1

Media şi deviaţia standard a 10 dimensiuni corporale la fetele între 3—18 ani, din România (după dr. I. Florea, M. Popa, M. Ciovîrnache, Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon")

Vîrsta (ani)	Statura (cm)		Greutatea (kg)		Pubis-sol (cm)		Diametrul biacromial (cm)		Diametrul bitrochanterian (cm)	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
3	95.29	4.414	14.63	1.677	44.26	2.747	21.04	1.213	17.09	1.346
4	100.90	4.431	16.30	1.931	47.47	2.765	22.13	1.225	17.75	0.951
5	108.40	5.370	18.59	2.761	52.18	3.265	23.50	1.265	18.67	1.188
6	114.54	5.036	20.81	2.918	55.89	3.124	24.64	1.264	19.68	1.187
7	119.16	5.932	22.73	3.757	59.00	3.745	25.55	1.690	20.42	1.613
8	126.70	5.807	25.84	4.307	63.80	3.739	27.08	1.763	21.77	1.837
9	131.61	6.101	28.75	5.034	67.01	4.207	28.26	1.910	22.95	1.787
10	136.36	6.957	32.01	6.664	70.40	4.293	29.18	1.816	24.14	2.043
11	142.51	6.938	35.82	6.783	74.05	4.665	30.50	1.866	25.39	2.087
12	149.32	7.547	41.59	7.914	76.67	4.548	31.84	2.025	27.08	2.196
13	154.05	6.454	46.09	7.951	80.02	4.129	32.83	1.850	28.58	2.321
14	157.38	6.026	50.76	7.923	81.34	4.113	33.83	1.765	29.70	1.905
15	158.41	5.293	52.52	7.803	81.59	3.973	34.13	1.689	30.33	1.840
16	159.10	5.884	54.05	7.896	81 84	4 146	34.31	1.719	30.81	1.861
17	160.05	6.012	56.48	7.799	81.77	4.050	34.47	1.732	30.97	1.855
18	159.58	5 278	55.54	6.577	81.78	3.938	34.51	1.665	30.79	1.672

Vîrsta (ani)	Manubriu-sol(cm)		Circumferinţa toracelui (cm)		Circumferinţa abdomenului (cm)		Circumferinţa bazinului (cm)		Circumferinţa capului (cm)	
	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
3	73.30	3.440	51.15	2.172	49.35	2.257	53.52	3.248	48.71	1.289
4	78.36	4.206	52.52	2.208	50.10	2.863	55.22	3.178	49.47	1.390
5	84.69	4.616	54.17	2.726	50.68	3.250	58.26	4.141	49.88	1.456
6	90.10	4.569	55.97	2.910	51.73	3.363	60.94	4.157	50.52	1.431
7	94.06	5.122	57.61	3.465	52.75	4.272	63.08	5.340	50.93	1.489
8	100.74	5.057	60.30	4.408	54.07	4.485	66.47	5.294	51.45	1.653
9	105.27	5.308	62.62	4.884	55.75	5.227	69.98	5.785	51.99	1.410
10	109.57	6.406	65.35	5.695	56.98	5.711	72.39	6.877	52.09	1.479
11	115.05	6.123	68.57	5.631	58.84	5.439	76.30	6.565	52.82	2.122
12	120.72	6.479	72.75	6.038	60.63	5.118	80.78	7.332	53.16	1.467
13	125.20	6.331	75.70	5.288	62.03	5.561	85.51	6.794	53.72	1.449
14	127.84	5.324	78.57	5.308	64.07	5.837	89.46	6.348	53.97	1.434
15	128.75	4.898	79.84	5.618	63.92	5.921	91.39	6.552	54.15	1.444
16	129.47	5.281	80.62	5.159	64.25	5.679	92.72	5.887	54.28	1.467
17	130.27	5.463	81.66	5.187	64.49	5.377	94.50	6.041	54.46	2.109
18	129.79	4.678	81.46	5.044	63.68	4.553	94.33	5.659	54.31	1.360

Scanned with OKEN Scanner

Media și deviația standard a 10 dimensiuni corporale la băieții între 3—18 ani din România după Dr. I. Florea, M. Popa, M. Ciovîrnache, Institutul de Endocrinologie „C.I. Parhon"

Tabelul 2

Vîrsta (ani)	Statura (cm)		Greutatea (kg)		Pubis-sol		Diametrul biacromial (cm)		Diametrul bitrochanterian (cm)	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
3	96.46	4.010	15.06	1.685	44.10	2.742	21.26	1.110	17.11	0.937
4	101.56	4.707	16.43	2.011	47.44	2.941	22.18	1.231	17.68	0.998
5	108.87	5.137	18.66	2.536	51.90	3.242	23.61	1.285	18.66	1.136
6	115.47	5.637	21.10	3.044	56.24	3.854	24.89	1.245	19.60	1.299
7	119.87	5.186	22.60	2.842	58.79	3.277	25.66	1.315	20.19	1.212
8	126.43	5.322	25.86	4.022	63.33	3.352	27.26	1.748	21.78	1.552
9	132.35	5.682	29.02	4.930	67.01	3.993	28.29	2.080	22.70	1.729
10	136.44	5.928	32.26	6.406	69.81	3.967	29.25	1.865	23.51	2.028
11	141.25	6.274	35.00	5.851	72.96	4.269	30.21	1.643	24.53	1.678
12	147.66	8.019	39.74	8.410	76.69	5.228	31.15	2.072	25.74	2.063
13	152.58	8.174	43.21	7.865	79.91	4.919	32.39	2.206	26.63	2.239
14	160.25	9.427	49.78	9.144	83.73	5.271	34.22	2.605	28.26	2.309
15	165.12	8.016	54.58	9.410	86.09	4.907	35.31	2.512	29.56	2.283
16	171.03	6.949	61.15	9.073	88.66	4 780	37.27	2.098	30.86	1.882
17	172.16	6.687	63.61	8.800	88.79	4.716	37.98	2.089	31.11	1.676
18	173.19	6.177	65.07	8.225	89.28	4.289	38.72	2.205	31.42	1.605

Vîrsta (ani)	Manubriu-sol (cm)		Circumferința toracelui (cm)		Circumferința abdomenului (cm)		Circumferința bazinului (cm)		Circumferința capului (cm)	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
3	73.75	3.480	51.93	2.001	49.51	2.505	52.45	2.845	49.92	1.438
4	78.30	4.167	53.26	2.182	50.20	2.528	54.12	3.098	50.42	1.347
5	84.78	4.453	55.20	2.595	51.39	2.946	56.89	3.803	51.04	1.382
6	90.65	4.740	57.19	2.838	52.37	3.191	59.35	4.263	51.51	1.401
7	94.42	4.419	58.44	3.037	53.04	3.357	61.02	4.041	51.70	1.492
8	100.28	4.696	61.36	4.430	54.96	4.789	65.35	5.030	51.97	1.406
9	105.67	5.017	63.44	4.324	56.76	5.012	68.56	5.382	52.49	1.464
10	109.44	5.357	65.78	4.956	58.38	5.465	71.02	6.388	52.99	1.540
11	113.77	5.504	67.72	4.622	59.36	4.752	73.39	5.751	53.25	1.450
12	119.28	7.161	70.47	5.824	61.20	5.835	76.50	6.618	53.61	1.500
13	123.62	7.141	73.24	5.714	63.43	5.362	79.04	6.108	53.80	1.503
14	130.33	7.898	77.36	6.193	65.29	5.347	83.44	6.516	54.65	1.673
15	134.42	6.924	80.98	6.185	67.86	5.680	86.55	6.244	55.00	1.557
16	139.57	6.175	85.53	5.708	70.11	5.568	90.06	5.578	55.68	1.668
17	140.61	6.116	87.47	5.819	70.85	5.196	91.64	5.443	55.99	1.673
18	141.31	5.333	88.82	5.780	71.28	5.578	92.28	4.925	55.89	1.366

Scanned with OKEN Scanner

ușoară subdenivelare anteprepubertară. La vîrsta prepubertății și intrapubertar survine o accelerare a ritmului creșterii la ambele sexe, mai devreme cu 2 ani la fete decît la băieți, corelat cu instalarea prepubertății.

La fete ritmul creșterii se accelerează de la 10,1/2 ani și durează pînă la 13 ani, cu vîrful vitezei de creștere în medie de 8,4 cm/an, iar la băieți începe de la 12,1/2 ani și durează pînă la 15 ani cu vîrful vitezei de creștere în medie de 9,4 cm/an (Tanner). Acest ritm corespunde la băiat cu ritmul creșterii de la vîrsta de 2 ani. După instalarea pubertății ritmul creșterii staturale diminuă mult în timpul adolescenței și se termină odată cu închiderea cartilajelor de creștere.

Diferența de sex se menține și cu privire la vîrsta sistării creșterii. Vîrsta opririi creșterii este de 17,3/4 ani la băieți și de 16,1/4 ani la fete, cu o deviație standard de 10 luni și respectiv de 13 luni (Clements).

Există o succesiune definită privind ordinea în care survine fuziunea în oasele lungi, începînd cu epifizele distale ale humerusului și sfîrșind cu epifizele distale ale ulnei și radiusului. Fuziunea completă survine la bărbați cel mai devreme la 18 ani, iar cel mai tîrziu la 23 ani. O mică creștere survine și după fuziunea în oasele lungi, reprezentînd circa 0,5 cm între 20 și 29 de ani și se datorește creșterii în lungime a coloanei vertebrale.

Deci, înălțimea individului depinde de vîrsta la care epifizele se închid și aceasta, la rîndul ei, depinde, între alți factori, de vîrsta la care s-a instalat pubertatea. Previziunea taliei definitive se bazează îndeosebi pe corelația dintre maturizarea sexuală și vîrsta osoasă. Maturizarea scheletului este apreciată cu ajutorul vîrstei osoase.

Vîrsta osoasă se stabilește în funcție de data apariției nucleilor de osificare, de ordinea apariției lor și de intensitatea dezvoltării acestora.

Pe baza acestor parametri s-au stabilit scheme ale vîrstei osoase care corespund cu diferite vîrste cronologice (tab. 3). În mod curent, clinicianul pentru aprecierea vîrstei osoase se orientează după datele pe care le dă radiografia carpului sau a mîinii. Menționăm că există abateri de la normal privind momentul și cronologia apariției nucleilor de osificare în patologie. De exemplu, în hipotiroidie întîrzierea apariției nucleilor de osificare este constantă și caracteristică (v. capitolele din patologie).

Rolul eredității în procesul de creștere. Talia unui individ este proprie fiecărei specii, grup etnic sau familie și reprezintă un caracter cantitativ în care ereditatea are un rol major. Pentru acest rol pledează următoarele fapte :

a) Se cunosc familii de nanici sau de giganți. S-a izolat la om nanismul hipofizar familial genetic, prin deficit izolat de somatotrop. În aceste cazuri nanismul este determinat de mutații genetice care blochează sinteza de somatotrop sau acesta este anormal, biologic inactiv. Acest tip de nanism răspunde bine la administrarea de somatotrop uman. Spre deosebire de aceste cazuri, nanismul din sindromul Turner (agenezie ovariană) este o ilustrare tipică a unui deficit enzimatic genetic care explică lipsa de receptivitate tisulară a cartilajelor de creștere la acțiunea somatotropului. În aceste cazuri dozarea somatotropului de bază și după hipoglicemia insulinică arată valori normale.

Scanned with OKEN Scanner

Momentul apariţiei nucleilor de osificare (după I. ISPAS, Inst. Endocrinologic „C. I. Parhon")

Pe liniile orizontale citim momentul apariţiei fiecărui nucleu care în acest fel ne şi dă — dacă este prezent — vîrsta osoasă. Pentru a exclude eventualitatea unei abateri de la normal, este bine să ne asigurăm că sînt prezenţi nucleii care în mod normal trebuie să-i găsim la acea dată. Pe aceştia îi vom verifica, citindu-i în direcţia verticală, trecuţi prin iniţiale sub nucleul osos, subliniat, la care ne referim. În felul acesta putem şti care osificare ar trebui să fie prezentă şi care lipseşte.

Ani de viaţă								
18—23	→ Se închid cartilajele de creştere ale epifizelor distale ale *radiusului şi cubitusului*							
$15^1/_2$	→ Nucleul epifizar al *ileonului şi ischionului*							
$14^1/_2$	→ Se închide cartilajul de creştere al *metacarpianului I*							
$12^1/_2$	→ *Epicondilul lateral al humerusului*							
8—10	→ 8♀ → 10♂ → pisiformul							
$7^1/_2$—8	→ nucleul pentru *trochleea humerusului*							
$5^1/_2$	→ epifiza distală a *cubitusului* (*e.d.c.*)						e.d.c.	
$4^1/_2$	variabil —	→ *scafoidul* (*sc.*)					sc.	sc.
		→ *trapezoidul* (*t*).					t.	t.
		→ *trapezul* (*T.*)					T.	T.
$3^1/_2$	→ *semilunarul* (*S.*)					S.	S.	S.
$2^1/_2$	→ *piramidalul* (*p.*)				p.	p.	p.	p.
2	→ *falangele* (*f.*)			f.	f.	f.	f.	f.
$1^1/_2$	→ *epifizele metatarsianului I* (*ep.m. I*)		ep.m. I	ep.m. I	ep.m. I	ep.m. I	ep.m. I	ep.m. I
1	→ *radiusul* (*r.*)	r.	r.	r.	r.	r.	r.	r.
Luni de viaţă după naştere								
IV	*osul cu cîrlig* (o.c.)	o.c.	o.c.	o.c.	o.c.	o.c.	o.c.	o.c.
III	*osul mare* (o.m.)	o.m.	o.m.	o.m.	o.m.	o.m.	o.m.	o.m.
Luni de viaţă înainte de naştere								
9	*epifiza proximală a tibiei* (ep.p.t.)		ep.p.t.	ep.p.t.	ep.p.t.	ep.p.t.	ep.p.t.	ep.p.t.
8	*epifiza distală a femurului* (ep.d.f.)		ep.d.f.	ep.d.f.	e. p.d.f	ep.d.f.	ep.d.f.	ep.d.f.
7	*astragalul* (as.)		as.	as.	as.	as.	as.	as.
4	*calcaneul* (c.)		c.	c.	c.	c.	c.	c.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul hormonilor în procesul de creştere postnatală

Rolul hormonului de creştere. Dozarea radioimunologică a somatotropului (STH) arată valori de 8—20 ng % plasmă la sugar pe nemîncate şi de 3—6 ng% ml la copilul mare. La prematuri concentraţia de bază de STH este mai crescută faţă de copilul născut la termen. Deşi nou-născutul şi sugarul au o concentraţie crescută de STH plasmatic, hormonul nu apare ca factor hotărîtor responsabil de creşterea rapidă a copilului din primul şi al doilea an de viaţă, majoritatea nanicilor hipofizari prezentînd tulburări de creştere după cîteva luni sau 1—2 ani de la naştere.

STH-ul stimulează creşterea prin acţiunea sa morfogenetică trofică şi metabolică. STH-ul este responsabil de construcţia tisulară prin acţiunea sa stimulatorie asupra sintezei de ADN, a ARN-ului mesager şi ribozomial. Această acţiune specifică a STH-ului constituie punctul de plecare al reacţiilor metabolice multiple care duc la sinteza de proteine, enzime proteice, biocatalizatori indispensabili metabolismului. Concomitent, STH-ul favorizează transportul acizilor aminaţi prin membrana celulară. În afara acţiunii anabolizante proteice STH-ul are acţiune hiperglicemiantă şi lipolitică. Prin aceste acţiuni favorizează utilizarea acizilor graşi în consumul energetic, economisind glucoza necesară proceselor de sinteză (P r a d e r).

Alte observaţii au arătat că STH-ul stimulează sinteza unui factor plasmatic, factorul de sulfatare sau somatomedinul, care apare ca un intermediar obligator în acţiunea acestui hormon asupra cartilajelor de conjugare. Acţiunea somatotropului este predominant condrogenetică şi mai puţin osteogenetică, de maturare.

Rolul hormonilor tiroidieni. Secreţia normală de hormoni tiroidieni este absolut necesară procesului de creştere. Animalul tireidectomizat rămîne nanic. La copiii cu mixedem congenital, ritmul creşterii este întotdeauna încetinit, deşi la naştere talia este de obicei normală. Ulterior ritmul creşterii diminuă mult şi se realizează un deficit care ajunge la 1 m la vîrsta de 20 ani, realizîndu-se nanismul statural tiroidian disarmonic.

Privind creşterea liniară, hormonii tiroidieni cresc reactivitatea cartilajelor de creştere la acţiunea somatotropului, potenţionîndu-i acţiunea stimulatoare. În afara acestei acţiuni directe pe os şi cartilagiu hormonii tiroidieni asigură printr-o acţiune permisivă o secreţie normală de STH-hipofizar. În mixedemul congenital dozarea de STH arată valori foarte scăzute, nedozabile, iar răspunsul STH-ului la hipoglicemia insulinică este slab, insuficienţa secretorie de STH corectîndu-se prin tratamentul de substituţie tiroidiană. Hormonii tiroidieni nu au acţiune asupra creşterii la animalele hipofizectomizate, la care îşi păstrează numai acţiunea metabolică şi oxidativă generală.

Hormonii tiroidieni stimulează atît creşterea cît şi maturizarea celulelor, cartilagiilor de creştere, acţiunea predominantă fiind osteogenetică. Întîrzierea maturizării scheletului evaluată prin întîrzierea marcată a vîrstei osoase este caracteristică nanismului prin deficit tiroidian. Terapia de substituţie tiroidiană determină o accelerare a creşterii liniare de două ori şi o accelerare a maturizării scheletale de trei ori mai mare faţă de media vîrstei respective.

Rolul hormonilor corticosteroizi. Hormonii glucocorticoizi de tipul cortizonului au un efect frenator, inhibitor asupra creşterii. Glucocorticoizii

Scanned with OKEN Scanner

în exces îşi exercită acţiunea prin efectul antianabolic şi catabolic, inhibă eliberarea de STH la hipoglicemia insulinică, numai la administrarea acută şi la doze mari. Administrarea cronică de corticoizi nu pare să modifice secreţia de STH. Observaţii clinice şi experimentale sugerează şi acţiunea periferică tisulară antagonistă somatotropului.

Copiii trataţi timp îndelungat cu steroizi corticosuprarenali prezintă o întîrziere în creştere pînă la nanism. Unul dintre primele simptome clinice ale sindromului Cusching la copii este diminuarea ritmului creşterii, după suprarenalectomie ritmul revenind la normal.

Rolul hormonilor androgeni. Androgenii naturali şi în particular testosteronul, ca şi androgenii anabolizanţi în doză moderată stimulează creşterea prin mai multe mecanisme. Ei exercită o acţiune anabolizantă proteică, stimulează eliberarea somatotropului şi acţionează direct asupra cartilajelor de creştere, activînd proliferarea cartilagiului seriat, favorizînd hipertrofia şi degenerescenţa, permiţînd penetraţia axelor conjuctivovasculare vectoare de condroclaste şi osteoblaste. Hormonii androgeni avansează atît creşterea liniară, cît şi maturizarea scheletului, acţiunea fiind condrogenetică şi osteogenetică. Acţiunea de maturizare a scheletului predomină asupra acţiunii condroplazice şi de creştere liniară. Disocierea este interpretată prin considerarea procesului de osteogeneză ca un răspuns specific similar răspunsului receptorilor specifici hormonilor sexuali (penis, prostată, clitoris, peri sexuali, laringe).

Precursorii androgeni de origine corticosuprarenală au de asemenea un rol în stimularea fiziologică a creşterii şi în maturizarea scheletului, în adolescenţă. Androgenii sintetici de tip anabolizant în doză moderată au efect bun asupra creşterii în nanismul hipofizar, asigurînd, în primul an de tratament, un ritm de creştere aproape similar cu al STH-ului. Tratamentul trebuie efectuat discontinuu, efectul asupra creşterii continuîndu-se la întreruperea tratamentului.

Dozele mari de hormoni androgeni precipită închiderea cartilagiilor de creştere şi pot duce şi la instalarea unei pseudo-pubertăţi precoce. În întîrzierile de creştere cu leziuni hipofizare efectul androgenilor asupra creşterii este redus.

Rolul hormonilor estrogeni. Hormonii estrogeni acţionează în acelaşi sens, stimulator al creşterii ca şi hormonii androgeni. Creşterea concentraţiei estrogenice postpubertar la fete favorizează, ca şi testosteronul la băieţi, închiderea cartilagiilor de creştere. Estrogenii sînt însă stimulanţi minori ai creşterii şi nu absolut necesari. Castrarea ovariană la o vîrstă tînără nu diminuă ritmul creşterii, uneori accelerîndu-l, astfel în eunucoidism înălţimea poate fi superioară mediei normalului. Capacitatea estrogenilor de închidere a cartilagiilor de creştere este mai mare decît a androgenilor, ceea ce explică efectul de stopare a creşterii în gigantism, superior efectului androgenic. Se sugerează, între altele, şi un efect al estrogenilor, de inhibiţie a sintezei de somatomedin.

Estrogenii în concentraţie crescută închid precoce cartilagiile de creştere, cum se observă în nanismul ovarian prin tumori secretante de estrogeni.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul timusului în creştere. A fost sugerat datorită faptului că această glandă involuează la sfîrşitul pubertăţii şi are acţiuni sinergice cu somatotropul şi antagonice cu gonadotropii. Rolul lui în fiziologia creşterii nu este bine precizat (v. capitolul *Timusul).*

5. Sexualizarea normală

Sexul individului este o rezultantă a proceselor de sexualizare din etapele : genetică, embriofoetală, pubertară şi psihocomportamentală, în care se determină unidirecţionarea şi apariţia unor caractere specifice feminine sau masculine. În momentul fecundaţiei se edifică *sexul genetic (cromozomial).* A 23-a pereche de cromozomi, cromozomii sexuali (gonozomii) sînt caracteristici pentru fiecare sex : XX pentru sexul feminin şi XY pentru sexul masculin şi sînt prezenţi în toate celulele organismului. Ovulul (22+X) se uneşte cu ginospermatozoidul (22+X) formînd oul (44+XX), cariotipul feminin ; ovulul (22+X) se uneşte cu androspermatozoidul (22+Y) formînd oul (44+XY), cariotipul masculin.

Genetica a stabilit că oul lipsit de cromozomi sexuali (44—00) nu este viabil ; de asemenea nu este viabil nici oul lipsit de cel puţin un gonozom X (44+Y). Oul cu un singur gonozom X (44+X0) este viabil, dar edifică un organism lipsit de gonade. Gonozomul Y din cuplul XY decide dominaţia elementelor masculine şi formarea testiculelor, adică este orhigenetic ; al doilea gonozom X din cuplul XX decide formarea ovulului, este deci ovarogenetic.

Embrionul din momentul fecundaţiei şi pînă către a 36-a zi nu posedă decît sexul genetic masculin sau feminin.

Etapa embriofoetală are trei subetape în care se formează sexul : gonadic, gonoforic intern şi genital extern.

Sexul gonadic. Din a 37-a zi din corpul lui Wolff se formează gonada primordială sau progonada, o structură ambosexuală, dar care are o biopotenţialitate evolutivă. Între a 46-a pînă în a 56-a zi de evoluţie embrionară, progonada evoluează spre o gonadă unisexuată (testicul sau ovar). Deci către a 56-a zi embrionul devine posesorul unui sex gonadic bine definit. Factorii care determină apariţia structurilor gonadice specifice fiecărui sex sînt înscrişi în sexul genetic, în gonozomi.

Sexul gonoforic intern. Odată cu progonada începe şi dezvoltarea simultană a tracturilor genitale interne din canalele Wolff şi Müller. Aceste structuri parcurg o fază ambosexuală pînă către a 57-a zi, apoi la femeie tractul genital intern se dezvoltă în continuare din canalele Müller, în timp ce canalele Wolff se atrofiază, iar la bărbat tractul genital intern se dezvoltă din canalele Wolff, iar canalele Müller se atrofiază.

Sexul gonoforic intern este constituit complet la sfîrşitul lunii a treia, cînd nu mai poate fi modificat de factori foetali sau materni şi este în concordanţă cu sexul gonadic.

Sexul genital extern. Începînd din luna a doua, la nivelul zonei genitale a embrionului apar trei muguri : unul median şi anterior (tubercul genital) şi doi laterali simetrici, plicile genitale sau mugurii laterali. Pînă în luna a treia mugurii genitali se dezvoltă identic, indiferent de sex, apoi

Scanned with OKEN Scanner

evoluţia este diferită, conform sexului gonadic. La sexul masculin tuberculul genital formează penisul cu glandul, iar cei doi muguri laterali formează bursele scrotale. La sexul feminin, tuberculul genital formează clitorisul, iar mugurii laterali formează labiile mici şi mari, vulva. Pînă în luna a cincea se edifică complet sexul genital extern în concordanţă cu sexul gonadic.

Rolul gonadei embrionare în procesul de formare a organelor genitale interne şi externe a fost elucidat de Jost şi Raynaud şi de Fryl-ley, care au dovedit că embrionul castrat precoce în faza de progonadă ambivalentă se dezvoltă în sens feminin în mod pasiv. După cum vedem, ovarul embrionar nu este absolut necesar pentru edificarea feminină a tractului genital intern şi extern. Pentru edificarea tractului genital masculin este absolut necesară prezenţa testiculelor. Testiculul embrionar eliberează două principii : principiul „anti-Müllerian" secretat de structurile tubulare care masculinizează tractul genital intern şi principiul „virilizant" (asemănător testosteronului) eliberat de către celulele Leydig, care masculinizează organele genitale externe (Jost, 1953). Deci, sexualizarea în sens masculin a tractului genital necesită prezenţa obligatorie a testiculului şi se face în mod activ prin principiile masculinizante care domină şi învinge tendinţa evolutivă pasivă în sens feminin.

Sexul neurohipotalamo-comportamental, adică diferenţierea sexuală a sistemului nervos apare să se edifice din etapa prenatală la primate. Acest nivel de sexualizare are două componente. Una constă din programarea unei funcţii clinice hipotalamo-hipofizare privind secreţia de gonadotropi la femeie şi lipsa acestei ciclicităţi secretorii la bărbat. Sexualizarea hipotalamo-gonadotropă după „modalitatea" feminină cu programarea secreţiei ciclice de gonadotropi este înnăscută, programată genetic, indiferent de sexul cromozomial sau gonadic. Sexualizarea după „modalitatea" masculină cu lipsa ciclicităţii secretorii de gonadotropi este dobîndită prin prezenţa şi acţiunea de timpuriu a androgenilor (endogeni sau exogeni), deci este dependentă la normali de prezenţa sexului gonadic masculin.

A doua componentă a sexualizării nervoase constă din programarea în centrii limbici şi hipotalamici a unor elemente de comportament sexual masculin sau feminin. Aceasta reprezintă componenta înnăscută a motivaţiei sexuale a adultului.

Sexul hormonal-pubertar (pubertatea). Maturizarea sexuală pubertară presupune maturarea gonadelor care să producă atît elementele germinale, gameţii (ovul sau spermatozoizii) cît şi hormonii sexuali, cu o imensă predominenţă (în funcţie de sex) a androgenilor pentru sexul masculin şi a estrogenilor şi progesteronului pentru sexul feminin, hormoni care determină definitivarea caracterelor sexuale secundare specifice fiecărui sex.

Vîrsta debutului pubertăţii prezintă mari variaţii individuale, familiale, etnice şi este influenţată de climat, alimentaţie, factori sociali şi economici. În ţara noastră, după studiile Mariei Cristescu, debutul pubertăţii la fete, marcat de venirea primului ciclu menstrual se situează în mediu urban la o medie de vîrstă de 13,26 de ani (între 11 şi 14 ani) şi în mediul rural la o medie de vîrstă de 14,15 ani (între 13 şi 15 ani). Debutul pubertăţii propriu-zise la băieţi, marcat de apariţia pri-

11-15 ani ♀
15-16 ani ♂

mului ejaculat care conţine spermatozoizi este evaluat pentru mediul urban la o medie de vîrstă de 15 ani şi 4 luni, iar pentru mediul rural la o medie de vîrstă de 16 ani şi 5 luni. Deci, în mediul urban, pubertatea se instalează cu circa 1 an mai devreme decît în mediul rural, pentru fiecare din sexe.

Evoluţiei perioadei pubertare care se desfăşoară de-a lungul a 4—5 ani îi putem distinge trei etape : prepubertatea, pubertatea propriu-zisă şi postpubertatea (adolescenţa). În cursul celor trei etape de dezvoltare a pubertăţii, asistăm la o intricare a trei procese majore şi de intensitate inegală :

a) creşterea organismului, saltul statural, care este mai intens prepubertar şi intrapubertar şi modelarea proporţiilor corporale, evidentă îndeosebi în etapele prepubertară şi postpubertară ;

b) maturarea sexuală (dezvoltarea organelor sexuale începe în prepubertate, este intensă la pubertate şi se desăvîrşeşte în postpubertate) ;

c) maturizarea neuropsihică este o caracteristică a adolescenţei.

Sexul psiho-social-comportamental se construieşte pe baza componentei înnăscute a comportamentului sexual şi prin acţiunea factorilor de mediu, educaţiei, obiceiurilor, mediului social şi experienţei trăite, pentru competenţa în stabilirea intensităţii şi direcţionării motivaţiei sexuale. După Wilkins, comportamentul sexual „se construieşte ca şi limba natală, datorită experienţelor efectuate şi integrate de-a lungul vieţii, al educaţiei primite".

În concluzie : sexualizarea normală la om începe din momentul fecundaţiei şi se continuă în etape succesive bine determinate, în care se edifică în consens, sexul : genetic, gonadic, gonoforic intern, genital extern, neurohipotalamo-comportamental, hormonal-pubertar şi psiho-social comportamental.

6. Etiologia generală a bolilor endocrine

Cunoaşterea cauzelor care determină apariţia bolilor endocrine păstrează în endocrinologia clinică importanţa pe care o are în medicina generală. Cunoaşterea etiologiei este obligatorie în diagnosticul cauzal, în terapeutica etiologică şi profilaxie.

Boala endocrină este o rezultantă a relaţiilor dintre organism şi mediu, în defavoarea primului factor. Pe lîngă această situaţie, există boli endocrine în care rolul mediului este restrîns sau absent. Boala glandulară apare cu un determinism endogen, ca în bolile „ereditare".

Apariţia lor este hotărîtă în unele cazuri de timpuriu, ca în disgeneziile gonadice, în care repartizarea numerică a cromozomilor sau calitatea lor este modificată în momentul fecundaţiei.

În majoritatea cazurilor însă cauzele bolilor endocrine îşi au etiologia în mediul de viaţă. Aceasta nu înseamnă de loc, aşa cum vom vedea, că trebuie să eliminăm sau să minimalizăm rolul factorilor endogeni, a ceea ce s-a numit „constituţia", terenul, predispoziţia ereditară sau familială.

Este surprinzător să constatăm cu ce frecvenţă diverse bacterii sau virusuri determină apariţia unor leziuni inflamatorii şi a unor sindroame

Scanned with OKEN Scanner

endocrine. Din foarte multe puncte de vedere, unii germeni au un adevărat tropism pentru glandele endocrine. Exemple : localizarea predilectă a bacilului Koch în testicul şi în suprarenală unde determină orhite sau suprarenalite bacilare ; gonococul, care se localizează cu predilecţie în gonade, iar *Treponema pallidum* în testicul şi frecvent în pancreas şi în unele cazuri în hipofiză. Virusurile nu fac excepţie.

Cunoştinţele noastre sînt însă relativ reduse în acest capitol. Cunoaştem localizarea frecventă a virusului parotiditei epidemice în pancreas, în ovar şi în testicul. Observaţiile noastre ne-au permis să constatăm frecvenţa localizării virusului gripal în tiroidă.

Substanţele toxice sînt capabile să determine, de asemenea, leziuni şi îmbolnăviri în sistemul endocrin. Cunoştinţele noastre în acest capitol sînt însă destul de modeste. Iată cîteva exemple. Bromul şi fluorul intervin în biosinteza hormonilor tiroidieni, prin substituţia iodului. În consecinţă, apar fenomene de insuficienţă tiroidiană. Intoxicaţia cu brom este capabilă să producă o patologie greu de definit dacă se realizează la nivelul paratiroidei sau la nivelul acţiunii periferice a hormonilor paratiroidieni.

Un loc deosebit în etiologia endocrinopatiilor funcţionale o au tabagismul şi alcoolismul. Produsele complexe care rezultă din arderea tutunului determină fenomene toxice şi la nivelul sistemului endocrin. Este afectată în primul rînd medulosuprarenala şi tiroida. Creşte secreţia de catecolamine, fiecare ţigare ar putea să fie comparată cu o microinjecţie de adrenalină. Cercetări recente au pus în evidenţă scăderea testosteronului plasmatic la fumători. În testicul, tiroidă şi suprarenală, alcoolul provoacă o perturbare a troficităţii şi a capacităţii funcţionale hormonale.

Utilizarea radiaţiilor gamma şi beta în diagnosticul şi mai ales în tratamentul unor endocrinopatii (tumorile hipofizare, tiroidiene şi hipertiroidismul), folosirea energiei atomice în industrie şi ştiinţă, au generat, prin folosirea lor neadecvată şi printr-o insuficientă protecţie, riscul lezionării ţesuturilor endocrine. Sînt cunoscute în această categorie necroza hipofizară, distrugerea parenchimului tiroidian, leziunile în testicul şi ovar de postiradiere ş.a.

Este surprinzător să constatăm cu cîtă frecvenţă traumatismele pot afecta sistemul endocrin, ţinînd seama de faptul că glandele endocrine sînt situate adînc în organism. Hipofiza şi regiunea hipotalamo-hipofizară este una din regiunile cele mai mult afectate de fracturile de craniu, îndeosebi de cele de bază. Condiţiile foarte variate în circulaţia rutieră şi industrie pot provoca accidente cu fracturi de bază ce pot afecta regiunea selară, unde produc fisuri, ruperea vaselor şi a tulpinii hipofizare. Apar în acest fel infarcte hipofizare, cu leziuni necrotice şi sclerotice, ce determină apariţia insuficienţei hipofizare şi a diabetului insipid.

Intervenţiile chirurgicale în regiunea tiroidiană, în regiunea cervicală laterală şi latero-posterioară pot leziona paratiroida sau arterele paratiroidiene. Apare, în consecinţă, tetania paratireoprivă.

Traumatismele exercitate pe testicul nu sînt surprinzătoare. Cele mai frecvente sînt traumatismele industriale şi de război. Testiculul poate să fie atins direct de agentul traumatic sau indirect prin suflul exploziilor. În asemenea împrejurări se produc leziuni necrotice, urmate de o insuficienţă testiculară, izolat seminală sau cuprinzînd şi ţesutul interstiţial.

Scanned with OKEN Scanner

A patra grupă de factori patogeni care vin din mediul de viață sînt reprezentați de carența energetică, vitaminică și de oligoelemente, prin alimentație deficitară sau dezechilibrată. Cea mai frecventă este carența alimentară energetică care poate afecta în totalitate alimentele de origine protidică, lipidică, glucidică și minerală sau disociată ca în regimurile dezechilibrate. În asemenea împrejurări se produce o insuficiență selectivă la nivelul sistemului endocrin cu afectarea troficității proprii a glandelor endocrine și a liniei de biosinteză, în unele cazuri. Ne referim, de exemplu, la biosinteza hormonilor protidici : somatotropul, insulina, parathormonul și hormonii tiroidieni.

Carența lipidică afectează în primul rînd biosinteza hormonilor sterolici, corticosuprarenali și gonadici. Carența de calciu afectează biosinteza paratiroidiană, determinînd reacții secundare în schelet, reacții hiperplazice în paratiroidă.

Carența vitaminică și de oligoelemente este tot așa de importantă. Cel mai caracteristic exemplu din acest punct de vedere îl constituie distrofia endemică tireopată, care se datorește carenței de iod în mediul de viață sau unui deficit în asimilarea și metabolizarea iodului în organism.

Avitaminozele se repercută, de asemenea, în fiziologia glandelor endocrine. Avitaminoza A tulbură biosinteza hormonilor ovarieni și tiroidieni, avitaminoza C a celor hipofizari, gonadici, suprarenali, iar avitaminoza D biosinteza hormonului paratiroidian.

Există în acest capitol carențial numeroși factori necunoscuți, întrucît carența energetică si vitaminică se repercută nu numai în biosinteza hormonilor, ci în egală măsură și în metabolismul general, în troficitatea parenchimului endocrin, în transportul hormonilor, în acțiunea lor tisulară și în metabolismul lor intermediar.

A cincea grupă de factori patogeni care vine din mediul de viață o reprezintă factorii psihopatici, echivalenți cu adevărate traumatisme psihice. Varietatea lor este foarte numeroasă : suprasolicitarea emoțională, stressurile, oboseala și surmenajul pot acționa separat sau împreună asupra organismului. Ele suprasolicită mecanismele de reglare ale sistemului endocrin și, în final, determină o perturbare funcțională, mai mult sau mai puțin durabilă. Traumatismele psihice pot deregla astfel biosinteza hormonilor tiroidieni și fac să apară diverse forme de hipertiroidism. Boala lui Basedow este cea mai banală și mai veche cunoscută boală endocrină, datorită traumatismelor psihice. În patologia ovariană este cunoscută, de exemplu, amenoreea psihogenă consecutivă traumatismelor afective. În fiziologia suprarenală, dezechilibrul secretor se poate repartiza pe linia catecolilor sau pe linia corticosteroidă, ducînd la apariția formelor de obezitate hipercorticosteroidă sau a diverselor forme de hipertensiune cu exces secretoriu de catecoli. Traumatismul psihic poate determina, de asemenea, o insuficiență sexuală, în care nu atît secreția endocrină a testicululuí este vătămată, cît mecanismul neuropsihic.

În acest moment ar trebui să considerăm o a șasea categorie de factori în care mediul intervine numai ca un factor de realizare a unor predispoziții înnăscute. Este vorba în primul rînd de tumorigeneză. Factorii care pot să determine apariția tumorilor în organism sînt foarte numeroși : toxici, virotici și hormonali. Ei acționează pe țesuturi, unde există o predispoziție genetică la proliferare.

Scanned with OKEN Scanner

Tumorile ocupă în sistemul endocrin un loc foarte important în etiologia diverselor boli endocrine. Ele pot fi benigne sau maligne. Adenoamele hipofizare sînt banale ; adenomul tiroidian este de asemenea frecvent, adenomul suprarenal determină apariţia bolii lui Cushing, foliculinomul, sindromul hiperfoliculinic ş.a.m.d.

Se poate discuta limita de acţiune a factorilor endogeni, în apariţia tumorilor. Frecvenţa diferenţiată a tumorilor endocrine a celor două sexe şi apariţia lor în anumite perioade ale existenţei demonstrează o predominanţă a factorilor endogeni. Totuşi, apariţia lor în cazurile cînd prin acţiunea factorilor de mediu se creează dezechilibre permanente sau trecătoare în sistemul endocrin ne arată fără nici o îndoială combinaţia celor doi factori.

În a şaptea grupă de factori patogeni trebuie să cuprindem pe cei genetici. Patologia endocrină de cauză genetică a început să fie cunoscută din ce în ce mai îndeaproape în ultimele două decenii. Progresele făcute în genetica umană şi îndeosebi în citogenetică, ne permit astăzi să descifrăm endocrinopatiile de origine genetică. Am putea cita în această categorie disgeneziile gonadale, care sînt determinate prin minusuri sau excese de cromozomi X sau Y. În afara disgeneziilor gonadale, factorii genetici intervin fără nici o îndoială în ceea ce se cheamă „terenul predispozant", predispoziţia anumitor indivizi de a face anumite boli endocrine. Capitolul patologiei endocrine de origine genetică este în curs de constituire şi probabil că vom asista, în viitor, la izolarea în continuare a unor noi boli.

Aşa cum se poate vedea în finalul acestei expuneri, etiologia bolilor endocrine este complexă. Factorii endogeni cît şi cei exogeni sînt într-o relaţie determinată, mai bine sau mai puţin cunoscută, pentru diverse categorii morbide.

Etiologia bolilor endocrine trebuie să fie cunoscută. Descifrarea cauzelor la un bolnav într-o categorie clinică sau o grupă de populaţie este obligatorie în stabilirea diagnosticului etiologic. Diagnosticul etiologic este obligatoriu pentru a pregăti tratamentul curativo-profilactic al bolilor glandulare susţinut de o motivare obiectivă.

7. Patologia lezională a endocrinopatiilor

Leziuni morfologice şi biochimice

Morfopatologia sistemului endocrin are un rol hotărîtor în endocrinologia clinică pentru că ne permite să facem legătura dintre semeiologie şi leziuni. Aşa cum ne arată istoria endocrinologiei, mai mult de o jumătate de secol explicaţia bolilor endocrine a fost anatomo-clinică, caracterizînd în acest fel o etapă în dezvoltarea acestei ştiinţe. Noţiunea de leziune a evoluat însă şi are în epoca noastră un conţinut mult mai larg. Se pot diferenţia astfel, pe de o parte, nivelul leziunii, iar pe de altă parte, caracterul ei local sau sistemic. Leziunea poate fi localizată în glandele endocrine la cinci niveluri : de organ, de ţesut, celular, infracelular şi molecular.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunea de *organ* este cea mai întinsă și cea mai severă. Este de obicei întîlnită în sindroamele endocrine deficitare. Este provocată de factori morbizi, traumatici, inflamatori, — care determină distrugerea unei glande în totalitate. Leziuni de acest fel le pot provoca traumatismele cu strivirea parenchimului, cu distrugerea vaselor și apariția necrozei, a leziunilor vasculare care determină infarcte mai mult sau mai puțin întinse. Leziunea de organ poate apărea în toate glandele endocrine.

Leziunea *tisulară* are caracter parțial. Ea nu afectează glanda endocrină în totalitate, ci numai componentele parenchimatoase endocrino-secretorii sau cele interstițiale și vasculare. Procesele atero și arterioscleroticе pot afecta și sistemul endocrin și determina leziuni mai mult sau mai puțin întinse.

Nivelul *celular* este deosebit de reținut prin particularitățile de evoluție ale procesului. Leziunile celulare pot cuprinde anumite grupe în glandele specializate, cum ar fi hipofiza, suprarenalele ș.a. Leziunile pot fi proliferative necrotice, distructive și localizate în anumite grupe celulare.

Leziunile *infracelulare* sînt localizate în unele din componentele celulei : nucleu, mitocondrii, lizozomi ș.a. Cele mai bine cunoscute pînă în prezent sînt cele cromozomiale, așa cum le cunoaștem în disgeneziile gonadale. Patologia enzimatică moleculară își are originea în leziunile mitocondriale. Dealtfel, nu este posibilă o separație categorică între aceste nivele lezionale. Orice leziune, oriunde este situată, începe la nivel celular.

Deosebit de interesante sînt leziunile *moleculare*. Acest tip de leziune care ar putea fi numit și „biochimic" de-abia a început să fie cunoscut. Conceptul de „leziune" a încetat să fie limitat la modificările structurate tisulare, celulare sau de organ. În endocrinologie, în mod deosebit, leziunea biochimică moleculară se reflectă la nivelul biosintezei hormonilor. Absența unor enzime necesare biosintezei se reflectă imediat într-o patologie hormonală, în general deficitară.

*
* *

Morfopatologia sistemului endocrin nu este total diferită de leziunile ce apar în general în alte organe și țesuturi. Particularitățile patologiei endocrine lezionale decurg mai ales din reflectarea ei la nivelul corelației anatomo-clinice.

Studiul analitic al leziunilor anatomo-patologice ale sistemului endocrin este facilitat de legătura lui cu agenții morbizi. Este evident că, pătrunși în organism, aceștia nu pot determina procesul de îmbolnăvire endocrină decît creînd o leziune mai mult sau mai puțin întinsă și severă. Agenții *microbieni* sau *virotici* determină două tipuri de leziuni : inflamatorii acute și inflamatorii cronice. Tipologia lor este cea cunoscută în anatomo-patologia generală. În leziunile inflamatorii acute vom regăsi : hiperemia, congestia, exudatul seros, leziunile infiltrative perivasculare, infiltrațiile în special de polinucleare, apariția de abcese sau de microabcese.

Leziunile cronice sînt mai variate și aici regăsim particularitățile lezionale din morfopatologia generală în care domină leziunile conjunctivo-vasculare cu proliferarea țesutului colagen, infiltrația de limfocite, de

Scanned with OKEN Scanner

celule plasmatice etc. Ele apar prin evoluția spre cronicitate a leziunilor acute sau datorită germenilor care creează de la început leziuni de tip cronic, cum ar fi bacilul *Koch* și *Treponema pallidum*.

Agenții *toxici* și *radiațiile* produc leziuni caracteristice care ar putea să fie denumite „toxice". Ele se localizează îndeosebi în celula endocrină secretorie. Din această cauză prezintă un interes deosebit în înțelegerea evoluției acute sau supraacute a unor boli glandulare. Leziunile de tip toxic pot să fie produse de iradierea roentghen sau izotopică a toxinelor unei infecții generale ca în difterie, febră tifoidă, holeră sau de un focar infecțios cronic ca în infecția de focar. Leziuni de acest fel se găsesc îndeosebi în suprarenală. Pot apărea și în tiroiditele secundare diverselor infecții și în hipertiroidia focarelor inflamatorii cronice. În alte cazuri, leziunile de tip toxic sînt datorate acțiunii directe a substanțelor toxice foarte variate care pătrund în organism și acționează de predilecție asupra unor glande endocrine. Leziunile sînt caracterizate prin hiperemie, congestie, exudate, focare microhemoragice și prin hemoragii capilare — mai mult sau mai puțin întinse. Leziunile celulare sînt caracterizate prin intumescența tulbure, citonecroză cu descuamație epitelială și în final distrugerea parenchimului în zone mai mult sau mai puțin întinse.

Leziunile *traumatice* sînt caracterizate, dacă traumatismul acționează direct asupra parenchimului, prin : autoliză, necroză celulară, ruperea membrelor celulare și, în final, prin citonecroză. Factorii traumatici pot determina și grave leziuni vasculare prin ruperea vaselor mari. Apare în acest caz o citonecroză prin lipsă de aport metabolic sanguin și focare hemoragice care pot distruge zone întinse de parenchim. Leziunile traumatice pot fi urmate în faza următoare de resorbția sau de organizarea unei cicatrici.

Leziunile *tumorale* sînt larg răspîndite în sistemul endocrin. Fiecare glandă endocrină are tumorile ei caracteristice. Ele pot fi maligne sau benigne. Tumorile benigne (fig. 5, 6), au particularitățile bine cunoscute în anatomopatologia generală : proliferarea respectă structura celulară, nu apar atipii, membranele bazale nu sînt rupte, nu apare invazia limfatică sau vasculară. Tumorile benigne sînt foarte frecvente în tiroidă, în suprarenală, în ovar, testicul etc. Tumorile maligne sînt ceva mai rare dar totuși prezente, în toate glandele endocrine (fig. 7). Ele au particularitățile celulare bine cunoscute : atipii, ruperea membranei bazale, invazie ganglionară, pătrunderea în torentul circulator, metastaze etc. Tumorile maligne mai frecvente sînt : cancerul tiroidian, adenocarcinomul suprarenal și cancerul ovarian, mai rar carcinomul paratiroidian și hipofizar.

După natura lor, tumorile endocrine pot să fie sistematizate în : tumori epiteliale, în care tumoarea provine din celule endocrine secretorii — cum ar fi adenoamele toxice tiroidiene, suprarenale, ale corpului galben, al foliculului ovarian ș.a.m.d. În alte cazuri, tumorile provin din țesutul conjunctiv sau vascular. Sînt cunoscute din această categorie sarcomul ovarian, tiroidian ș.a. Pot să apară și tumori embriofoetale cu o localizare mai frecventă în hipofiză, ovar și pineală (cranio-faringiomul, teratome etc.).

Scanned with OKEN Scanner

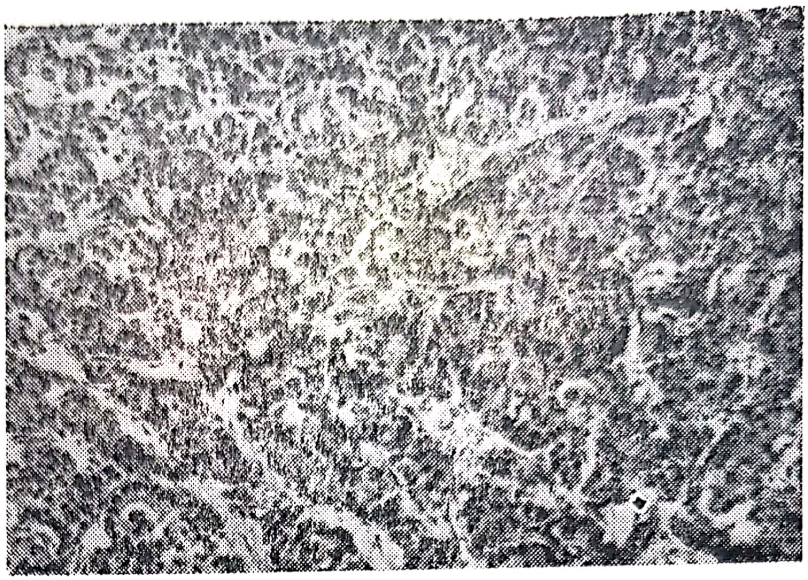


Fig. 5.
Adenom al insulelor Langerhans. Col. He. x100. (Colecția St. Milcu)

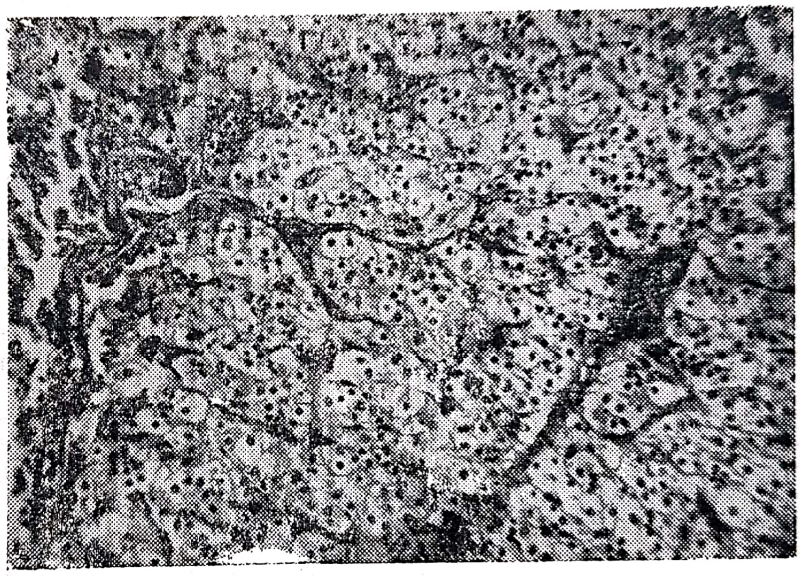


Fig. 6.
Adenom paratiroidian cu celule clare. Col. HE. x200 (Colecția St. Milcu)

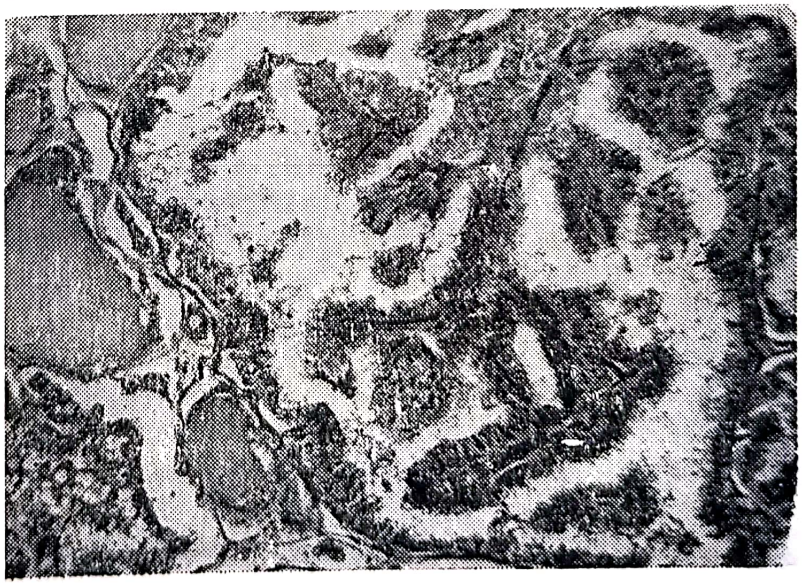


Fig. 7.
Adenocarcinom tiroidian papilar. Col. HE. x200 (Colecția St. Milcu)

Scanned with OKEN Scanner

Tumorile pot fi clasificate și după capacitatea lor secretorie, o particularitate a neoformațiilor endocrine. Tumorile secretante vor inunda organismul cu un exces hormonal și vor determina apariția de sindroame hiperfuncționale. Tumorile nesecretante sînt indiferente hormonal. În unele cazuri, prin compresiune pot crea leziuni în parenchimul secretor și determina apariția de sindroame endocrine de insuficiență, ca adenomul cromofob în hipofiză.

O categorie deosebită de leziuni în sistemul endocrin sînt cele *distrofice* (fig. 8). Se datorează unor tulburări de metabolism care afectează structurile funcționale proprii fiecărei celule sau țesut endocrin. Ca urmare, scade anabolismul celulelor endocrine și capacitatea lor de biosinteză. Leziunile distrofice apar în involuția sistemului endocrin. Sînt caracteristice din acest punct de vedere glandele endocrine cu activitate limitată la o anumită perioadă din existență, ca timusul și gonadele. În geneza leziunilor involutive intervin, pe de o parte, particularitățile biologice ale glandelor endocrine, determinate genetic și sistemul nervos central al cărui rol în troficitatea fiecărui țesut este bine cunoscut.

Endocrinologia experimentală și studiile corelative anatomo-clinice au arătat că leziuni foarte severe pot apărea, evolua și persista multă vreme, fără să aibă nici o expresie clinică sau să se manifeste prin simptoame și semne foarte șterse. Ca să apară în evidență un sindrom endocrin deficitar, trebuie ca leziunea să cuprindă cel puțin 8/10 părți din parenchim.

De un interes egal este reversibilitatea sau ireversibilitatea lezională. Sînt reversibile : intumescența, vacuolizarea, încărcarea lipidică, hiperemia, congestia, edemul. Sînt ireversibile : degenerescența grasă, citoliza, necroza tisulară, hemoragia, infarctul, scleroza, calcificarea.

Vîrsta și sexul bolnavului imprimă o serie de particularități leziunilor în sistemul endocrin. Cunoașterea patologiei lezionale a endocrinopatiilor ne permite, alături de etiologie, să depășim stadiul descriptiv semiologic și să pătrundem în mecanismul prin care un factor morbid determină leziuni sau tulbură mecanismele de reglare a funcțiilor endocrine și face să apară o boală caracteristică a sistemului endocrin.

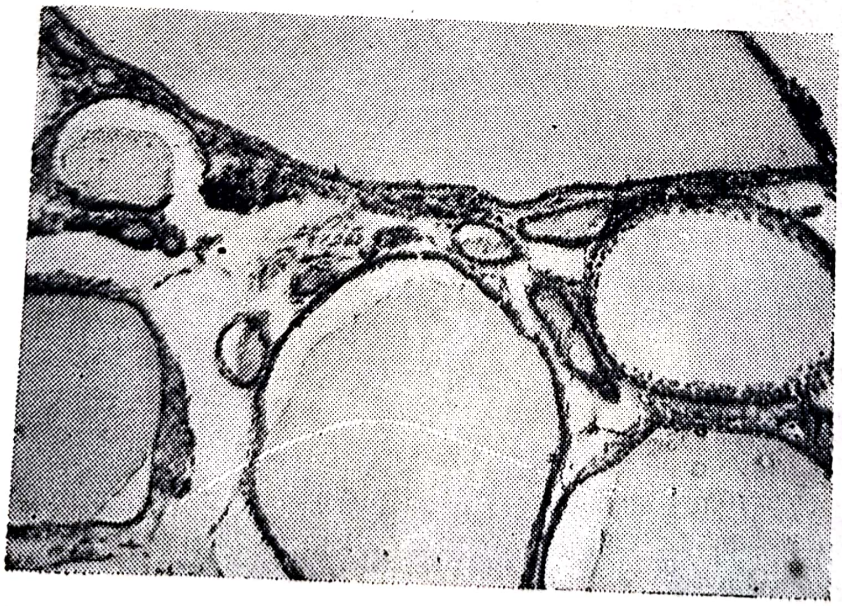


Fig. 8.
Gușe coloidochistică.
Col. HE x100 (Colecția St. Milcu)

Scanned with OKEN Scanner

8. Patogenia bolilor endocrine

Asemănător cu anatomo-patologia și etiologia bolilor endocrine, trebuie să diferențiem o fiziopatologie generală și una specială.

Criteriul tradițional cantitativ hipo și hiperfuncțional a rămas valabil pînă în zilele noastre și constituie unul din factorii care orientează întreaga clasificație a bolilor glandulare.

Dozarea hormonilor în sînge și în urină a furnizat cele mai convingătoare argumente în sprijinul criteriului cantitativ.

Endocrinologia experimentală, cu ajutorul extirpărilor glandulare sau prin administrarea de hormoni, a confirmat intervenția variațiilor cantitative ale hormonilor, ca un factor obligatoriu în mecanismul de apariție al endocrinopatiilor. Dar cunoașterea din ce în ce mai precisă a hormonilor și a particularităților fiziologiei endocrine a pus la îndoială intervenția exclusivă a modificărilor cantitative ale hormonilor în patogenia bolilor glandulare.

Unele glande secretă mai mulți hormoni, cum e suprarenala, hipofiza, ovarul. Mixtura hormonală secretată de aceste glande prezintă anumite particularități cantitative, dar și calitative, care reies din proporțiile fiecărui hormon în parte. Există forme de mixedem în care iodul protidic plasmatic este normal, dar cromatografia pune în evidență absența tironinelor, ceea ce trădează o alterație calitativă a biosintezei hormonilor tiroidieni.

La nivelul patologiei calitative hormonale intervine totuși și un factor cantitativ. De fapt există o trecere continuă, de la calitate spre cantitate și de la cantitate spre calitate. Astfel, modificarea raportului cantitativ dintre hormonii androgeni și cei glucocorticoizi în mixtura corticosuprarenală alterează și calitatea acesteia.

Spre sfîrșitul primei jumătăți a secolului al XX-lea, odată cu progresele fiziologiei endocrine și cu apariția concepției integrative despre sistemul glandular și mai ales a cunoașterii relațiilor acestuia cu sistemul nervos central, s-a vădit că modificările cantitative sau calitative ale hormonilor nu sînt suficiente ca să explice în întregime o serie întreagă de aspecte ale fiziopatologiei endocrinopatiilor. Punerea în evidență a rolului pe care sistemul nervos central îl are în biosinteza hormonilor, în secreția lor și acțiunea lor periferică, legăturile foarte strînse care există între diencefal și hipofiză, punerea în evidență a neurosecretului hipotalamic și a factorilor de descărcare hipotalamică (*realising' factors*), care intervin în secreția hipofizară, a pus în evidență intervenția sistemului nervos într-o serie de boli considerate multă vreme ca exclusiv glandulare. În apariția acestor categorii de boli neuroendocrine modificările calitative sau cantitative ale hormonilor își au punctul lor de plecare, nu în glanda periferică afectată, ci la distanță în centri nervoși sau în zonele nervoase corticosubcorticale, care intervin în comanda și controlul secreției hormonale. Există și categorii morbide în care procesul patologic începe primar într-o glandă endocrină sau în mai multe glande endo-

Scanned with OKEN Scanner

crine, ca în sindroamele pluriglandulare. Distrugerea ovarului sau a suprarenalei printr-un proces tumoral sau inflamator este primară și localizată în parenchimul endocrin, în afara participării sistemului nervos. El este însă interesat secundar, generînd simptoame caracteristice neurovegetative și neuropsihice.

Apariția biociberneticii și aplicarea ei în endocrinologie a pus în evidență cibernetica sistemelor de reglare a fiziologiei endocrine și a creat premisele patologiei acestora. Un număr de observații clinice și înregistrări cantitative au evidențiat apariția dereglărilor sistematice în unele boli endocrine investigate. Patologia reglării inverse (*feed-back*) în tirotoxicoza exoftalmică, distribuția frecvenței ei, răspunsul la testarea cu triiodotironină și normalizarea după iradierea hipofizară, au demonstrat existența acestei noi patogenii sistemice[1].

Investigarea biochimică și biofizică hormonală a pus în evidență și alte mecanisme de apariție a unor boli glandulare. Hormonii sînt secretați într-o glandă endocrină și transportați prin canalul sanguin, la periferie, unde acționează asupra țesuturilor receptoare specifice. Transportul în curentul sanguin se face printr-o legătură lipidică pentru hormonii steroizi sau protidică prin ceilalți hormoni. În țesuturile receptoare, hormonii trebuie să fie eliberați din această legătură hormono-protidică sau hormono-lipidică. Legarea ca și eliberarea hormonilor se face cu ajutorul unor enzime specifice. Modificarea substratului sau absența enzimelor necesare determină o patologie de transport a hormonilor, care poate interveni în apariția unor boli glandulare. Metabolismul intermediar al hormonilor poate provoca de asemenea modificări cantitative și determină apariția unor tulburări hormonale.

În patogenia endocrinopatiilor trebuie să ținem seama și de faptul că hormonii, la periferie, trebuie să pătrundă în celulele receptoare. Prin intervenția adenylciclazei și a AMP-ciclic în acțiunea la nivel celular a insulinei, catecholaminelor și a altor hormoni, s-a pătruns la nivel molecular în mecanismul de acțiune al hormonilor. Investigarea acestui vast domeniu este de-abia inițiată. Se va clarifica în viitor și o fiziopatologie moleculară la nivelul biosintezei hormonale și a receptorilor periferici.

În apariția sindroamelor endocrine periferice tisulare intervine lipsa echipamentului enzimatic local, leziunile, malformațiile și influența trofică reglatoare a sistemului nervos central. Pe lîngă aceste modalități fiziopatologice de apariție a unei boli glandulare este necesar să comentăm caracterul lor monoglandular sau pluriglandular.

Cînd boala este localizată inițial într-o singură glandă, este monoglandulară. Ovaritele, suprarenalitele, hipotiroidia, hipertiroidia ș.a.m.d. se datoresc unui proces localizat în glandele citate. Dar, urmărirea bolnavilor în timp ne arată că, treptat, parteneri mai mult sau mai puțin nu-

[1] Milcu Șt. M., *L'hyperthyroïdisme comme pathologie de système*. În: „Rev. Roum. Endocrinol.", 1969, 6, 1, 3.

Scanned with OKEN Scanner

meroşi din sistemul endocrin sînt antrenaţi într-o boală endocrină iniţial monoglandulară, care devine astfel pluriglandulară. În alte cazuri, boala endocrină este de la început pluriglandulară. Este vorba de procesele inflamatorii complexe care se localizează în acelaşi timp în mai multe glande. În alte cazuri sindromul devine pluriglandular prin corelaţie de subordonare. La menopauză apare o hipersecreţie de foliculo-stimulină (FSH) şi în acelaşi timp o antrenare de hormon somatotrop sau de tireotrop şi corticotrop.

Patologia sistemului endocrin are o tendinţă evolutivă accentuată. Noi am introdus în patogenia hipertiroidismului noţiunea de evoluţie stadială a bolilor glandulare. Se poate vorbi în sindroamele hiperfuncţionale de stadiul neurogen, pluriendocrinopatic şi visceropat.[1]

Foarte interesantă este de asemenea schimbarea sensului funcţional prin evoluţia unei boli glandulare. Sînt cunoscute cazuri de bolnavi care în perioada de maturitate au fenomene de hipotiroidism, iar în cea de climacterium se normalizează şi în unele cazuri devin hipertiroidieni.

Numai prin stabilirea unui diagnostic patogenic clar, prin descifrarea mecanismului prin care apare boala glandulară sau diversele ei forme clinice, este posibil să elaborăm o terapeutică curativo-profilactică ştiinţifică.

9. Diagnosticul endocrinopatiilor

Diagnosticul este o operaţie logică complexă, bazată pe integrarea semnelor şi simptoamelor culese cu ajutorul examenului clinic şi de laborator. Există, de fapt, un diagnostic *etiologic,* cum ar fi acela de tetanie paratireoprivă ; unul *anatomoclinic,* cum ar fi cel de tiroidită sau de carcinom ; *patogenic,* ca în hipertiroidism, sau *simptomatologic* ca în acromegalie şi nanism.

Pentru stabilirea diagnosticului ne servim de un număr de metode şi de tehnici care sînt cu atît mai numeroase cu cît tehnicitatea noastră este mai înaintată.

Examenul clinic al unui endocrinopat trebuie să fie cît mai complet şi nu limitat la unul strict local-glandular.

Anamneza are o importanţă deosebită. Interogatoriul şi discuţia cu bolnavul sînt relevatoare ale trecutului morbid, ale evoluţiei şi stării prezente. Patologia endocrină este, mai ales în stadiile iniţiale, funcţională, elementul lezional fiind mai puţin proeminent sau greu accesibil.

Inspecţia este metoda cea mai accesibilă şi imediată în examenul clinic al bolnavului. Ea se poate exercita direct pe o glandă endocrină accesibilă inspecţiei, cum sînt testiculele, despre care ne informează dacă se găsesc în burse, au volum normal, redus sau mărit, datorită unei tumori sau inflamaţii. Glanda tiroidă, prin situaţia ei relativ superficială, ne permite să apreciem modificările de volum globale sau parţiale.

---

[1] Milcu Şt. M., *Patogenia unică şi evoluţia în stadii a hipertiroidii* St. cerc. endocr., 1954, 5, 1—2, 41.

Scanned with OKEN Scanner

Inspecţia trebuie să cuprindă şi ţesutul sau organele receptoare de hormoni. Este necesar în acest scop să examinăm bolnavul în totalitatea lui, pentru a constata dacă înălţimea este normală, exagerată sau redusă ; aspectele proporţionale sau dizarmonice ale corpului, volumul şi locaţia patologică a adipozităţii ; gradul de dezvoltare a musculaturii, unele aspecte ale pielii, pigmentaţia, pilozitatea ş.a.m.d.

Palpaţia se aplică în diagnosticul bolilor endocrine pentru glandele accesibile tactului digital. Primul loc îl ocupă testiculul, a cărui situaţie în pungile scrotale ne permite să explorăm volumul, consistenţa, forma şi gradul de sensibilitate. Aceleaşi caractere se pot depista la glanda tiroidă. Palpaţia poate să dea indicaţii de mare utilitate referitoare la caracterul leziunii anatomopatologice (inflamaţia acută, cronică, tumoare).

Palpaţia ovarului este posibilă prin tact vaginal, care ne informează despre volumul glandei, situaţia ei şi existenţa eventuală a unei tumori. Palpaţia ne permite de asemenea să apreciem modificările de conformaţie şi de troficitate ale tractului genital.

Percuţia are o aplicaţie restrînsă în examenul clinic al endocrinopatiilor. Totuşi poate fi folosită în special percuţia plesimetrică în delimitarea ariei de proiecţie toracică a timusului, a celei abdominale în tumorile corticosuprarenale sau ovariene.

Ascultaţia nu are aplicaţii în clinica sistemului endocrin.

*
* *

Între examenele de laborator tradiţionale trebuie să citäm în primul rînd metodele şi tehnicile care sînt comune cu medicina internă. Cu ajutorul lor putem înregistra mai ales modificările umorale sau tisulare ale organelor efectoare.

Biochimia ocupă primul loc. Sînt caracteristice şi de mare utilitate în diagnostic : creşterea potasiului şi scăderea sodiului în insuficienţa suprarenală acută sau cronică ; creşterea colesterolului în mixedem, a glucozei în diabet ş.a.

Examenele anatomopatologice se fac pe fragmente bioptice sau necroptice. A devenit de aplicaţie curentă biopsia testicululuí şi a gonadelor disgenetice.

Examenul radiologic este deosebit de necesar în unele boli glandulare. Cu ajutorul lui se pun în evidenţă modificările şeii turceşti în tumorile hipofizare, prin retropneumoperitoneu a celor suprarenale ; prin radiografie directă guşa intratoracică, decalcifierea în osteoza paratiroidiană ş.a.

Electrocardiografia, electromiografia şi electroencefalografia pun în evidenţă modificările funcţionale ale miocardului, musculaturii şi ale sistemului nervos central ce apar în diverse boli glandulare. În numeroase cazuri au o mare valoare de diagnostic.

Locul major în metodica de explorare a endocrinopatiilor îl are dozarea hormonilor în sînge şi urină.

Scanned with OKEN Scanner

Tehnica de investigare a hormonilor ne permite să determinăm hormonii nativi şi metaboliţii lor. În interpretarea rezultatelor trebuie să ţinem seama totdeauna de această eventualitate şi de diferenţa ce există între hormonii şi metaboliţii lor, între hormonii din sînge şi cei eliminaţi în urină, inactivaţi sau metaboliţi. Hormonii dozaţi sînt comparaţi pentru aprecierea lor cantitativă cu standarde care la rîndul lor au un cîmp de variaţie determinat de vîrstă şi sex. Eliminările hormonale normale sînt variabile la populaţii ce locuiesc în regiuni geografice diferite. Trebuie să ţinem seama, de asemenea, de variabilitate circadiană, lunară şi sezonieră. Hormonii corticosteroizi au, de exemplu, un ritm circadian caracteristic, după cum hormonii tiroidieni au unul sezonier, iar hormonii estrogeni lunar.

Metodele de determinare a hormonilor se pot împărţi în trei mari categorii : biologice, chimice şi fizico-chimice. Un loc deosebit printre acestea îl are cromatografia şi radioimunologia.

Determinările hormonale pot să fie calitative şi cantitative. Este de dorit, pe cît este posibil, să folosim determinările cantitative, dar în unele cazuri, dozările calitative-cantitative au o capacitate semiologică destul de semnificativă.

Determinările hormonale sînt relativ recent introduse în endocrinologie, însă locul pe care îl ocupă în elaborarea diagnosticului este hotărîtor, în comparaţie cu celelalte examene. Numărul metodelor şi tehnicilor capabile să evidenţieze cantitativ hormonii circulanţi sau eliminaţi în urină este în continuă creştere.

*
* *

În explorarea endocrinopatiilor un rol de mare utilitate îl au şi *probele funcţionale*. Cu ajutorul acestora se explorează rezervele funcţionale ale unei glande şi capacitatea sa secretorie. Numeroase probe funcţionale au fost propuse pentru : glanda tiroidă, suprarenală, hipofiza anterioară, posterioară ş.a. Aceste probe ne dau indicaţii de valoare în diagnostic, prin măsurarea hormonilor secretaţi sau prin modificările ce apar la nivelul receptorilor, determinate de modificările cantitative hormonale.

Una din cele mai răspîndite probe funcţionale este radioiodocaptarea la nivelul glandei tiroide (v. capitolul despre explorarea funcţiilor tiroidiene).

Pentru corticosuprarenală este utilizată dozarea 17 OH steroizilor urinari după administrarea de ACTH în rezorbţie lentă sau în perfuzie (proba Prunty modificată). Creşterea acestora în urină şi în plasmă cu 50—100% ne indică o capacitate secretorie normală (v. şi Capitolul CSR). Recent a fost introdusă proba cu metopiron care explorează rezerva de ACTH a hipofizei.

Administrarea de insulină explorează existenţa unei inactivări sau tulburări de transport, iar de vasopresină reactivitatea rinichiului la acest hormon. Este posibilă în acest fel diferenţierea diabetului insipid hipofizar de cel renal. Proba cu nicotină prin măsurarea diurezei după administrare ne permite să diferenţiem diabetul insipid funcţional

Scanned with OKEN Scanner

de diabetul insipid lezional. O informare similară despre capacitatea secretorie a hipofizei posterioare ne-o poate da proba apei, realizată prin măsurarea diurezei timp de 4 ore după administrarea a 1 000 ml de apă. Eliminarea este rapidă și depășește ingestia în diabetul insipid.

De uz curent este proba hiperglicemiei provocate care ne informează despre capacitatea secretorie a pancreasului insular. În cele 4—5 ore ce urmează administrării a 50 g de glucoză în 100 ml apă, urmată de dozarea glucozei după prima jumătate de oră și apoi la fiecare oră timp de 3—5 ore, constatăm o hiperglicemie accentuată și prelungită.

În endocrinologia modernă există tendința de multiplicare a probelor funcționale ale sistemului endocrin. Una dintre ele se adresează, așa cum am văzut, sistemului în general și mecanismelor de reglare, ale unor glande izolate sau unor funcțiuni specifice.

*

* *

O altă categorie de metode de explorare a sistemului endocrin se practică direct pe parenchimul glandular sau pe receptori. *Biopsia endocrină* nu este posibilă pentru toate glandele. Cea mai răspîndită dintre toate este biopsia testiculară. După anestezia locală se face o excizie prismatică în felie de pepene care este ulterior tratată după tehnica curentă histologică. Se evidențiază în acest fel țesutul interstițial și seminal, vascularizația ș.a.m.d. Biopsia testiculară ne-a permis să diferențiem numeroase forme clinice ale patologiei testiculare ; disgeneziile, azoospermia ș.a.

Spermograma ne permite să apreciem tonusul funcțional al liniei seminale. Se apreciază volumul, unele proprietăți fizice, numărul spermatozoizilor, motilitatea lor și particularitățile citologice. Scăderea numărului de spermatozoizi sub 20 milioane/cm^3 indică oligospermie și sterilitate.

Biopsiile endocrine pot să fie și operatorii. Cea mai răspîndită biopsie de acest fel este tiroidiană. Examenul bioptic făcut în timpul operației permite chirurgului să decidă gradul tiroidectomiei.

Explorarea indirectă a sistemului endocrin se poate face prin *examen radiologic.* Radiografia de profil a șeii turcești ne arată indirect volumul crescut sau scăzut al hipofizei ca în acromegalie sau nanism, deformarea ei ca în tumorile hipofizare etc. Radiografia mediastinului anterior ne permite să diagnosticăm gușa intratoracică și tumorile timusului etc.

Metodele de explorare ale organelor receptoare de hormoni sînt capabile să evidențieze o gamă foarte variată de semne, care ajută stabilirea diagnosticului clinic și natura leziunii.

Foarte răspîndit și accesibil din această categorie este examenul *citovaginal,* util pentru diagnosticul amenoreei, al hipo și hiperestrogenismului etc.

Examenul histocitouterin se practică pe fragment de mucoasă în care se urmărește existența și intensitatea proliferării sub acțiunea estrogenilor și transformării sub influența progesteronului. Este un examen deosebit de util în sterilitate și amenoree.

Metabolismul bazal este un examen al consumului de oxigen în țesuturi. Acest consum este influențat în primul rînd de tiroxină și în al doilea rînd de catecholi. Creșterea consumului de oxigen pînă în jurul a 20% nu este carcteristică pentru hipertiroidism. O creștere a metabolismului bazal cuprinsă între 20 și 30% se poate datora și unui exces de catecholi. O creștere mai mare de 30% este indiscutabilă, datorită hipertiroidismului. Pentru a elimina această eventualitate se efectuează M.B. înainte și după administrarea de amital sodic 0,10 g seara. Deși metabolismul bazal a fost privit cu rezervă în ultima perioadă de timp, rămîne totuși o probă utilă în endocrinologia clinică, cu condiția să fie executat și interpretat corect.

Viteza de răspuns a reflexului achilian a fost recent introdusă în explorarea funcțională periferică a tiroidei. Normalitatea este cuprinsă între 280—320 milisecunde.

Calitatea diagnosticului endocrin obținut prin această largă gamă de metode și tehnici este decisivă pentru elaborarea terapeuticii curativo-profilactice.

10. Terapeutica bolilor endocrine

În terapeutica bolilor endocrine există o parte generală și una specială. Prima se ocupă de problemele cele mai generale ale tratamentului curativo-profilactic, în timp ce terapeutica specială este consacrată terapiei curativo-profilactice a fiecărei boli în parte, în care se diferențiază baza teoretică, metodele și mijloacele de tratament.

Baza teoretică este pe nedrept neglijată cînd se discută terapeutica unei afecțiuni. Numai baza teoretică îi conferă un grad corespunzător științific, eliminînd practicismul care o compromite atît de frecvent. În terapeutica generală a bolilor endocrine există două principii directoare. Primul se referă la caracterul localist glandular sau integrativ la nivelul organismului. Acest principiu derivă din concepția integrativă sau analitică despre boala endocrină. Dacă o considerăm ca o afecțiune localizată exclusiv într-o anumită glandă, este logic să aplicăm o terapeutică restrînsă : dacă o concepem ca o afecțiune ce poate interesa în grade diferite întregul organism, atunci în terapeutica bolilor endocrine trebuie să cuprindem toate aparatele și sistemele care sînt afectate.

Al doilea principiu, de astă dată comun cu întreaga medicină modernă, este cel curativo-profilactic. Profilaxia bolilor endocrine se poate realiza în interiorul actului curativ și în afara lui, ca în măsurile de igienă generală sau individuală și în acțiunile antiepidemice.

Metodele aplicabile în terapeutica bolilor endocrine se împart în două mari compartimente : specifice bolilor glandulare și nespecifice, împrumutate din medicina generală. Iată cîteva exemple din ultima categorie :

Metoda chirurgicală are o largă aplicare în extirparea tumorilor endocrine și a hiperplaziilor glandulare. Deși regulile chirurgiei sînt identice pentru orice act chirurgical, există totuși grade de specificitate determinate de particularitățile organelor. Chirurgia endocrină are și ea particularități care o promovează la rangul unei adevărate specialități.

Scanned with OKEN Scanner

Chimioterapia este utilizată în tratamentul endocrinopatiilor inflamatoare și în blocarea biosintezei în sindroamele hiperfuncționale (antitiroidienele de sinteză).

Metoda fizioterapică folosește diferite iradiații în tratamentul endocrinopatiilor : ultraviolete, ultrascurte, roentghen etc. Roentghenterapia este aplicată mai ales în tratarea tumorilor, în primul rînd hipofizare. În izotopoterapie se utilizează substanțe radioactive introduse în parenchimul glandular : iodul în tiroidă, itrium sau aur în hipofiză ș.a.

Dietetica este mai puțin utilizată, deși are o deosebită utilitate în endocrinopatiile însoțite de obezitate, în sindroamele hipoanabolice etc.

Cultura fizică și sportul sînt rar folosite în tratamentul bolilor endocrine, deși resursele lor sînt remarcabile. Pot fi utilizate cu bune rezultate în tratamentul endocrinopatiilor însoțite de tulburări nevrotice, în patologia funcțională a gonadelor, în combaterea obezității ș.a.

Al doilea mare compartiment al terapeuticii generale în bolile endocrine cuprinde un număr de metode cu specific endocrinologic. Prin *metoda substitutivă* se înlătură insuficiența hormonală endogenă printr-un aport exogen. Substituția necesită un diagnostic exact al endocrinopatiei, care să asigure specificitatea hormonului sau hormonilor administrați și o posologie bine individualizată. Are dezavantajul nedurabilității rezultatelor și servitutea unei administrări prelungite sau permanente, ca în mixedem, în diabetul zaharat, sindromul de castrație ș.a.

O altă metodă este *aceea de stimulare*. Principiul este diferit. Se folosesc mijloace adecvate, capabile să stimuleze sistemul endocrin în totalitatea lui sau anumiți parteneri deficitari. Factorii naturali — lumina, temperatura, aerul, alimentația — determină modificări de tonus în zona de comandă neuroendocrină (hipotalamus). Ca stimulenți se pot folosi și hormonii glandulotropi. Se știe că hipofiza secretă hormoni de stimulare pentru un număr de glande periferice : hormonul tireotrop, corticotrop, gonadotrop. Un număr dintre acești hormoni sînt preparați astăzi ca medicament.

Metoda litică este aplicată pentru distrugerea unei tumori endocrine sau a unei hiperplazii. Se realizează chirurgical sau fizioterapic. Aplicarea ei necesită o deosebită atenție prin caracterul ireductibil al extirpărilor de parenchim glandular.

Metoda inhibitoare este apropiată de cea litică. Chimioterapia și fizioterapia au o largă aplicație în această metodă care urmărește scăderea tonusului sau excesului funcțional al unei glande endocrine.

Reglarea este o metodă care folosește stimularea și inhibarea, concomitent sau succesiv. Un exemplu de aplicare a terapiei de reglare îl constituie disritmiile menstruale. În acest caz urmărim restabilirea unui ritm normal utero-ovarian.

*
* *

Baza teoretică și metodele necesită aplicarea unor mijloace pentru a obține efectul terapeutic. Mijloacele terapeutice endocrine sînt și ele, la rîndul lor, specifice și nespecifice. Mijloacele nespecifice sînt cele îm-

Scanned with OKEN Scanner

prumutate din medicina generală : neuroleptice, sedative, tranchilizante, micine, substanţe antibacilare ş.a.m.d. Posologia lor este identică sau foarte apropiată de aceea aplicată în medicina generală. Specifice sînt mijloacele caracteristice endocrinoterapiei. Este vorba de hormoni şi extracte glandulare. Administrarea de glande în totalitatea lor a fost prima formă de terapeutică endocrină (organoterapia).

Hormonii, prin înalta lor specificitate, reprezintă o treaptă superioară în terapia endocrină. Ei sînt folosiţi cu o posologie adecvată fiecărei boli şi fiecărui hormon. Hormonoterapia are totuşi unele riscuri dacă este aplicată neadecvat. Se pot produce sindroame iatrogene hormonale de hiperfuncţiune, dezechilibre secundare în diferite organe şi ţesuturi. Folosirea judicioasă a hormonilor este condiţionată de cunoştinţe minime de farmacodinamie şi posologie. Fiecare hormon are cu ceilalţi hormoni relaţii sinergice sau antagoniste ; acţiunea lor specifică se poate amplifica sau anula ; organismul poate avea intoleranţe pentru unii hormoni ş.a.m.d.

Intensa pătrundere a hormonilor în medicina generală recomandă fiecărui medic să aplice aceste substanţe extrem de active, cu respectarea fiziologiei şi farmacodinamiei lor specifice.

Ansamblul datelor de terapie generală a endocrinopatiilor reprezintă un bun material pregătitor pentru capitolele de tratament ale fiecărei endocrinopatii în parte.

Bibliografie

1. Bargmann W., Scharrer B., *Aspects of Neuroendocrinology*, Springer Verlag, Berlin, 1970.
2. Briggs M. H., Brotherton E., *Steroid Biochemestry and Pharmacologi*, „Academic Press", New York—London, 1970.
3. Conroy R. T. V., Mills J. N., *Human Circadian Rhytm.*, „J. A. Churchill", London, 1970.
4. Gardner L. I., *Endocrine and Genetic Diseases of Childhood*. Philadelphia—London, Ed. Saunders and. Co., 1969.
5. Hamilton William, *Clinical Pediatric Endocrinology*, Butterworth, 1972.
6. Hubble Douglas, *Pediatric Endocrinology*. „Blakewell Scientific Publ.", Oxford and Edinburgh, 1969.
7. Martini L., Motta M., Fraschini E., *The Hypothalamus*. „Academic Press", New York, 1970.
8. Milcu Şt. M. (editor), *Endocrinologie clinică*. Bucureşti, Editura medicală, 1967.

Scanned with OKEN Scanner

Partea a doua

PATOLOGIA GLANDELOR ENDOCRINE

Capitolul I

PATOLOGIA HIPOTALAMICĂ

1. Generalităţi

Patologia hipotalamică, lezională sau funcţională, cuprinde sindroame endocrine şi neurologice, de obicei asociate, deoarece zonele de neurosecreţie şi de control vegetativ şi metabolic din hipotalamus se întrepătrund, neavînd o delimitare anatomică netă.

Sindroamele endocrine se datoresc tulburării sintezei şi eliberării neurohormonilor hipotalamici peptidici, şi anume vasopresinei şi *releasing*-hormonilor (Fig. 9). Nu se cunosc boli datorate oxitocinei sau neurotransmiţătorilor monoaminergici, cu toate că dintre aceştia dopamina îşi depăşeşte rolul de mediator chimic sinaptic şi intervine ca neurohormon în reglarea secreţiei adenohipofizare (partea I, cap. 3).

Patologia arginin-vasopresinei (principalul hormon antidiuretic al omului) cuprinde diabetul insipid şi sindromul de secreţie inadecvată de antidiuretic-hormon. Patologia *releasing*-hormonilor (şi a *inhibiting*-hormonilor, şi probabil a vasotocinei) cuprinde : pubertatea precoce neurogenă şi idiopatică, hipogonadismul hipotalamic (asociat cu obezitatea în sindromul adipozogenital Babinski-Fröhlich, cu emacierea în anorexia nervosa) sau izolat (amenoreea psihogenă), pseudocyesis (falsa graviditate). nanismul psihosocial (carenţa afecţiunii materne), galactoreea negravidică, boli genetice complexe (sindromul Laurence-Moon-Biedl) etc.

Sindroamele neurologice se datoresc lezării zonelor de control vegetativ simpatic şi parasimpatic (apar hipo- sau hipertermia, oscilaţii ale tensiunii arteriale, modificări vasomotorii) şi zonelor de control metabolic şi comportamental hipotalamice, dependente de sistemul limbic (apare anorexia sau bulimia, dispariţia senzaţiei de sete, inversarea ritmului somn-veghe sau narcolepsie, tulburări în expresia unor emoţii primare : furie-atac, frică-fugă). Descărcarea bruscă a tuturor neuronilor hipotalamici determintă epilepsia hipotalamică. Pe de altă parte, factorii etiologici lezează adesea şi structuri din vecinătate, provocînd : semne oculare, piramidale şi extrapiramidale, şi mai rar tulburări în drenarea lichidului cefalorahidian cu hipertensiune intracraniană : cefalee, vărsături, edem papilar.

Patologia hipotalamusului reprezintă o parte din obiectul de studiu al *neuroendocrinologiei clinice*. În acest manual, diabetul insipid şi pubertatea precoce sînt tratate în capitole distincte. Restul patologiei neuroendocrine hipotalamice prezintă în general tablouri clinice asemănătoare

Scanned with OKEN Scanner

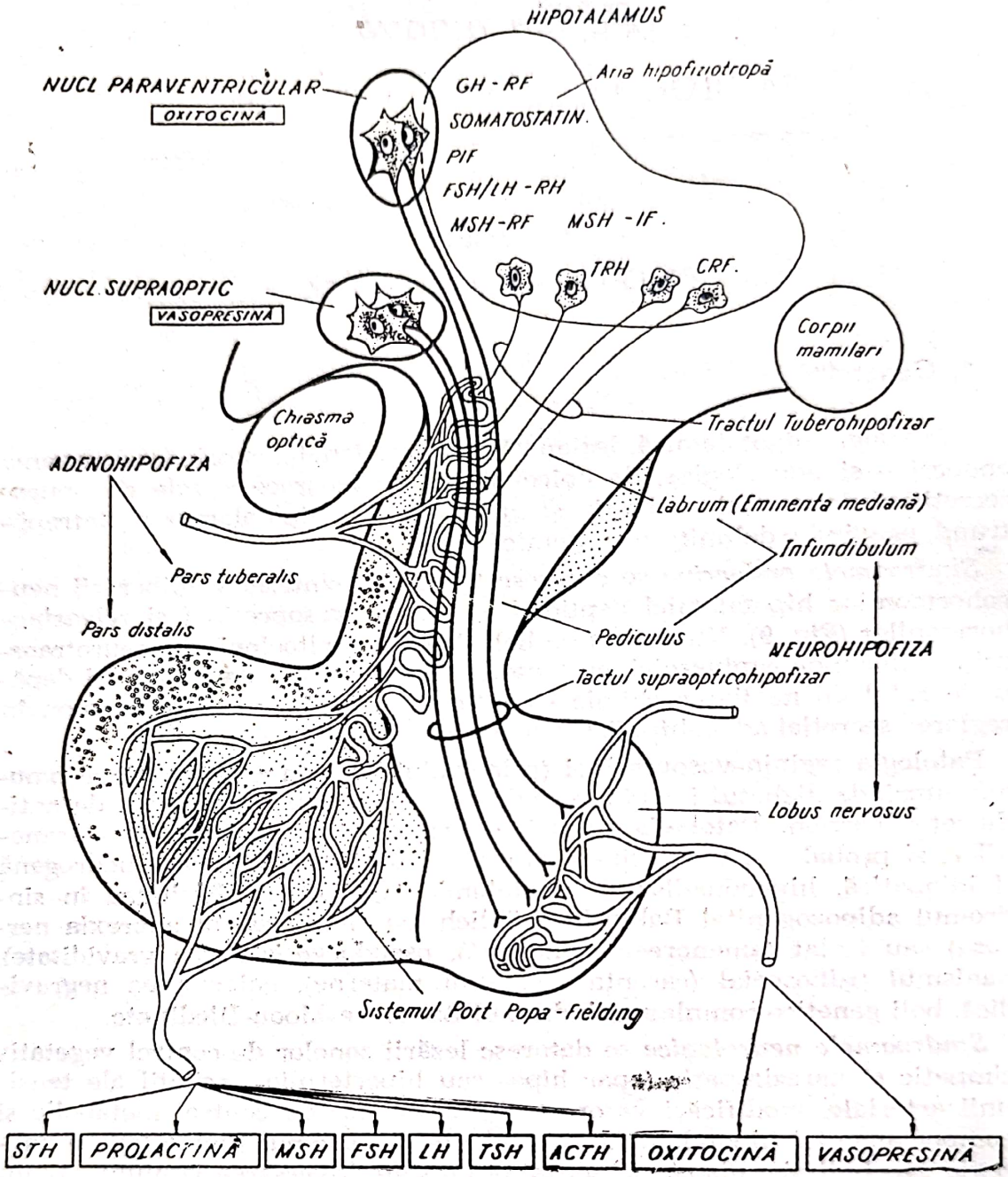


Fig. 9. Sistemul neuroendocrin hipotalamo-hipofizar (Schemă M. Coculescu, F. Grigorescu).

cu ale bolilor adenohipofizare sau ale glandelor endocrine periferice, deoarece există un mecanism de acțiune tisulară unic, prin hormonii glandelor țintă, și un mecanism de control unic realizat de verigile : hormonii hipotalamici — hormonii adenohipofizari — hormonii glandelor endocrine periferice (fig. 3).

Probe de laborator — Explorarea neurosecreției vasopresinice este tratată în capitolul următor.

Scanned with OKEN Scanner

Unii releasing („inhibiting") hormoni hipotalamici se dozează radioimunologic dar nu pentru folos clinic.

Probe dinamice permit diagnosticul de localizare hipotalamică a unei leziuni, prin dozarea hormonilor adenohipofizari sau ai glandelor țintă după stimularea comparativă a hipotalamusului și a hipofizei. Pentru stimularea hipotalamică se utilizează testul la pirogen și la hipoglicemie insulinică (0,1 U/kg corp) care explorează CRF-ACTH și GRF-GH, și testul la clomiphen citrat (50 mg×5 zile) pentru axa LRH-LH/FSH. Pentru adenohipofiză se utilizează testul de stimulare cu TRH sintetic (0,2 mg iv), LRH sintetic (50/μg iv), metirapon (3—4 g/24 h per os) (pentru ACTH), și vasopresină (10 U.I. im) (pentru ACTH și GH).

— Explorările neurologice cuprind EEG, examen LCR, cîmpul vizual și fundul de ochi, scintigramă cerebrală, pneumoencefalografie, echoencefalografie, arteriografie cerebrală.

Formele clinice — sînt numeroase în funcție de agentul etiologic, întinderea leziunii etc. De exemplu hipogonadismul hipotalamic poate apărea genetic în sindromul Laurence Moon Biedl, unde este asociat cu întîrziere mintală, nanism, obezitate, polidactilie, retinită pigmentară și ocazional diabet insipid. Poate apărea ca formă dobîndită, de exemplu tumoral și asociat cu obezitate în sindromul Babinski-Fröhlich (adipozogenital) sau formă dobîndită funcțională în anorexia nevrosa sau amenoreea psihogenă de stress etc.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe existența unui sindrom endocrin „hipofizar" asociat cu un sindrom neurologic hipotalamic, în care testele cu releasing-hormoni stimulează normal hipofiza, dar testele de stimulare hipotalamică (insulină, pirogen, clomifen) dau răspunsuri anormale. Depistarea și localizarea agentului etiologic întăresc diagnosticul.

Etiopatogenie. Unele sindroame hipotalamice sînt genetice (sindrom Laurence-Moon-Biedl, diabetul insipid familial etc.). Formele dobîndite pot fi funcționale, psihogene (de exemplu, *pseudocyesis)* sau organice : tumorale (cranio-faringiom, pinealom, metastaze canceroase, chisturi de ventricul 3, ependimom), inflamatorii (encefalită virală, granulom tuberculos, sarcoidoză), boli de sistem (histiocitoză X, Hodkin, leucemie), degenerative (encefalomalacie), traumatice (chirurgical sau accidental) sau vasculare (anevrism de cerc Willis, arterioscleroză). Evoluția depinde de afecțiunea cauzală. Tumorile pot evolua foarte lent și pot fi etichetate în mod fals drept „leziuni funcționale". Pe de altă parte, sindroame funcționale netratate pot duce la exitus (de exemplu anorexia nervosa) sau la atrofia glandei endocrine țintă și a țesuturilor receptoare (de exemplu, apare atrofie uterină și ovariană în amenoreea psihogenă prelungită).

Complicațiile sînt neurologice și endocrine.

Tratamentul este etiologic și substitutiv, cu hormonii glandelor endocrine periferice. În unele forme particulare se folosesc stimulatori hipotalamici sau hormoni adenohipofizari (de exemplu, se utilizează clomiphen, releasing-hormon luteinizant sau gonadotropi în tratamentul sterilității din hipogonadismul hipotalamic).

Prognosticul depinde de etiologie și de precocitatea instituirii tratamentului. În formele benigne, prognosticul quod ad vitam și quod ad functionem este bun.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul secțiunii tijei hipofizare la om

Sindrom clinic relativ recent izolat în forma sa pură, datorat intervențiilor chirurgicale pe hipofiză, care se practică în cancerul de sîn si microangiopatia diabetică gravă etc. În alte situații în care se distruge tija hipofizară : tumori, infiltratii granulomatoase, traumatisme etc. sindromul de secțiune a tijei hipofizare este asociat cu leziuni hipotalamice si hipofizare care determină un tablou global de insuficiență hipotalamo-hipofizară.

În forma sa pură acest sindrom este o expresie a întreruperii circulației porte hipotalamohipofizare si a tractului supraoptico-retrohipofizar, cu deficitul neurohormonilor ariei hipofizotrope si a vasopresinei. Existența acestui sindrom demonstrează dependența hipofizei de hipotalamus și constituie o boală neuroendocrină tipică.

Tabloul clinic. La 80% din pacienți se dezvoltă diabetul insipid. La jumătate din cazuri instalarea lui are loc în trei etape : întîi o poliurie tranzitorie prin inhibiția eliberării vasopresinei datorată secționării, apoi o perioadă de control normal al diurezei, prin eliberarea vasopresinei din axonii care degenerează, final poliurie si polidipsie de durată prin deficit de vasopresină. Dacă secționarea tijei hipofizare este joasă, tangentă cu diafragma sellae diabetul insipid nu apare ; persistă axoni care eliberează vasopresina la nivelul eminentei mediane.

Amenoreea este constantă. Caracterele sexuale secundare se mențin mai mult timp, comparativ cu cazurile hipofizectomizate. Gonadotropii urinari desi scad sînt încă detectabili. Gonadotropii serici si urinari cresc după stimularea cu LH/FSH-RH sintetic, dar nu se modifică dacă administrăm clomiphen (care acționează pe hipotalamus).

Insuficiența corticosuprarenală, totdeauna prezentă, se dezvoltă lent. Cortizolemia plasmatică si 17 hidroxisteroizii urinari scad, după o tranzitorie creștere datorită stressului chirurgical. Pacientii nu răspund la stimularea cu metirapon (feed-back-ul cortizolic a dispărut), dar răspund la stimularea cu vasopresină (care are și rol de corticotrop releasing factor la doze farmacologice de 10 UI sc). Insuficiența tiroidiană nu este constantă și este blîndă. După stimularea cu TRH sintetic (0,2 mg iv) nivelul TSH seric crește.

Nivelul bazal al secreției hormonului de creștere este normal, dar GH nu crește în majoritatea cazurilor după stimularea prin hipoglicemia insulinică. Nivelul prolactinei serice crește, iar ocazional apare galactoreea.

Diagnosticul diferențial cu insuficiența hipofizară după hipofizectomie sau alte tipuri de leziuni hipofizare, se face pe baza dozării hormonului somatotrop și a prolactinei, care sînt scăzuți în leziuni hipofizare, si pe baza testelor de stimulare cu LH/FSH-RH, TRH și lizinvasopresină. La aceste teste hipofizectomizații nu răspund, pe cînd în sindromul de secțiune a tijei adenohormonii hipofizari cresc.

Evoluție. Sindromul este parțial reversibil prin regenerarea circulației hipotalamohipofizare. Degenerarea neuronilor tractului supraopticohipofizar este ireversibilă.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul este substitutiv, cu hormonii glandelor endocrine periferice. Substituția se începe cu preparate cortizonice.

Prognosticul quod ad vitam și quod ad functionem este bun, sub tratament.

2. Investigarea sistemului neurosecretor hipotalamo-neurohipofizar

Neurohipofiza depozitează arginin-vasopresina și oxitocina, sintetizate de nucleii supraoptic și paraventricular și transportate legate de proteine specifice : neurofizine. În perioada fetală, neurohipofiza conține și arginin-vasotocină. Acești trei hormoni octapeptidici înrudiți pot fi identificați prin teste biologice cuplate cu inactivări enzimatice (tabelul 4). În clinică nu se cunosc decît boli datorate vasopresinei, de aceea se utilizează numai teste referitoare la efectul ei principal, antidiuretic.

1. *Vasopresina plasmatică* este dozată biologic și radioimunologic în laboratoare speciale. Valori 0.25—10 μ U/ml, în funcție de hidratarea individului.

2. *Neurofizina II*, proteina transportoare a vasopresinei, este dozată radioimunologic. Valorile 2 ± 1 ng/ml sînt paralele cu nivelul vasopresinei.

3. *Clearance-ul apei libere* (C_{H_2O}) este indicatorul cel mai fidel al efectului antidiuretic al vasopresinei. Reprezintă deficitul sau surplusul de apă față de clearance-ul osmolar. $C_{H_2O}=V-C_{OSM}$, unde V=volumul urinar pe minut, iar $C_{OSM}=\frac{\text{osmolaritatea urinii}}{\text{osmolaritatea plasmei}}\times V$. Deci C_{OSM} este volumul de apă necesar pentru a elimina solvații urinari într-o solutie izotonă cu plasma. La normal, osmolaritatea plasmei este 274—310 mOsm/l, osmolaritatea urinii este 50—1 300 mOsm/l si se determină pe baza punctului crioscopic. C_{H_2O} este pozitiv la indivizii hidratați sau cu diabet insipid și este negativ cînd se eliberează hormoni antidiuretici.

4. *Testul setei* (eliberează prin osmoceptori și volumreceptori vasopresina)=Deshidratare 6—24 ore, pînă ce pacientul pierde 3—5% din greutatea corporală. Măsurarea orară a volumului. densității sau osmolarității (de preferință) urinare. La normal sau în polidipsia psihogenă apare antidiureza (deoarece există vasopresină) : densitatea urinii peste 1020, osmolaritate peste 700 mOsm/kg. C_{H_2O} negativ. În diabetul insipid hipotalamic urina rămîne mai diluată decît plasma (vezi cap. 1.3).
tatea corporală.

Pericol de deshidratare și colaps la copiii care pierd +3% din greu-

5. *Testul la nicotină* (eliberează direct vasopresina hipotalamică). Pacientul este hidratat pînă ce debitul urinar depășeste 5 ml/min și este menținut constant prin aport oral de apă la fiecare 15′. Tartrat de nicotină i.v. (1 mg la nefumători, 3 mg la fumători) sau 2—3 țigări fumate în 5 minute. La normal se eliberează vasopresina și apare antidiureza în 15—30′. Pericol de vertij și sincopă la copii.

6. *Testul la soluție salină hipertonă* (eliberează prin osmoreceptori vasopresina). Pregătire ca pentru testul la nicotină. Se perfuzează soluție salină 2,5%—0,25% ml/min/kilocorp, timp de 30—45 de minute. La normal, antidiureza apare în cursul perfuziei sau în următoarele 60 de minute.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 4

Activitatea antidiuretică a neurohormonilor octapeptidici umani

(Schema dr. M COCULESCU)

Nr. crt.	Nume	Structura	Localizare	Activitate antidiuretică (test șobolan) UJ/micromol	In activare cu tioglicolat	In activare cu tripsină
1	Arginin-vasopresina	9 GLYCINAMIDA 8 ARGININA 7 PROLINA CYSTEINA—ASPARTAMIDA 6 5 S 4 GLUTAMIDA S 3 PHENYLA- 1 LANINA CYSTEINA—2 TYROZINA	Hipotalamus Neurohipofiză	465±45	+	+
2	Oxitocina	GLYCINAMIDA 8 LEUCINA PROLINA CYSTEINA—ASPARTAMIDA S GLUTAMIDA S 3 ISOLEUCINA CYSTEINA—TYROZINA	Hipotalamus Neurohipofiză	5±1	+	—
3	Arginin-vasotocina	GLYCINAMIDA 8 ARGININA PROLINA CYSTEINA—ASPARTAMIDA S GLUTAMIDA S 3 ISOLEUCINA CYSTEINA—TYROZINA	Epifiză Neurohipofiză făt	260±37	+	+

Scanned with OKEN Scanner

7. *Testul la vasopresină.* Vasopresina apoasă 20 U.I. subcutanat (sau 5 U.I. i.m. Pitressin (R) tannate in oil) provoacă antidiureză. Excepție fac bolile renale (inclusiv diabetul insipid nefrogen). Varianta actuală : la sfîrșitul perioadei de deshidratare, se efectuează numai 5 U.I. vasopresină apoasă sc. sau iv. La normal și potofil, concentrația urinară nu crește peste nivelul atins prin deshidratare. În diabetul insipid hipotalamic, concentrația urinii crește mult. În diabetul insipid nefrogen, bolile renale, medicație cu litium, antidiureza nu apare nici prin deshidratare, nici după vasopresină.

3. Diabetul insipid (D. I.)

Definiție

Boală hipotalamă-neurohipofizară sau renală datorată insuficienței sintezei/eliberării *(Diabetul insipid hipotalamic)* sau a lipsei de efect la nivel renal *(Diabetul insipid nefrogen)* a ariginin- vasopresinei, principalul hormon cu efecte antidiuretice (tabel 4) al omului. Clinic, se manifestă prin poliurie cu subizostenurie, sete și polidipsie, care se corectează în forma hipotalamică cu vasopresină. Nomenclatura *(Diabetes*==sifon ; *insipidus*== ==fără gust) nu se aplică polidipsiei psihogene și apare în opoziție cu poliuria cu gust dulce din diabetul zaharat *(diabetes mellitus).*

Semiologie

Debutul este adesea brusc. Apare la orice vîrstă, însă rar la sugar. *A.* Semnele derivînd din poliurie : *a)* poliurie peste 2 500 ml/24 ore, frecvent 5—15 litri/24 ore, ziua și noaptea, provocînd enurezis sau insomnii, cu subizostenurie. Greutatea specifică 1001—1005, nu depășește 1010. Osmolaritate urinară 50—300 mOsm/l. *b)* Sete imperioasă. *c)* Polidipsie secundară. Volumul ingerat va depăși, adaptativ, necesitățile metabolice, ceea ce s-a numit coeficient potofilic (M i l c u). Sugarii preferă apa laptelui și sînt expuși la nanism carențial. *d)* Semne de deshidratare — nu apar decît la indivizii incapabili de a-și manifesta setea sau de a-și procura apă : anesteziați, comoții cerebrale, bătrîni, sugari etc. și provoacă complicații. *e)* Semne comportamentale : întreruperea constantă a somnului si activității le scade atenția, performanțele si îi face iritabili. *f)* Probe de laborator (v. partea II capitolul I.2). *B.* Semnele bolii de bază, incluzînd pe cele neurologice.

— *Forme clinice* (vezi și etiopatogenia).

Diabetul insipid parțial apare în leziuni incomplete hipotalamice sau la unii heterozigoți în formele ereditare. Urina sub 5 litri/ 24 ore, poate atinge densitatea 1014—1018, osmolaritatea 700 mOsm/l în proba de deshidratare.

Diagnostic

Poliuria subizostenurică sugerează diagnosticul, care va fi precizat cu ajutorul testului de deshidratare combinat cu testul la vasopresină. În formele totale de diabet insipid, osmolaritatea urinii nu depășește 300 mOsm/l (densitate 1010), iar *clearance-ul* apei libere se menține pozitiv după deshidratare. Antidiureza apare după vasopresină în diabetul

Scanned with OKEN Scanner

insipid hipotalamohipofizar. Explorările etiologice includ : hemograma, VSH, radiografii craniene și pulmonare, examen LCR și oftalmologic, EEG, reacție Wassermann.

Diagnosticul diferențial

Se face cu alte poliurii, cu ajutorul testelor dinamice (v. partea II, cap 1.2) : 1) Diabetul zaharat : poliurie cu densitate mare și osmolaritate mică, datorată glicozuriei. 2) Boli renale : insuficiența renală cronică, leziuni tubulare distale, nefropatia hipokalemică. 3) Hipercalcemia din hiperparatiroidism etc. 4) Polidipsia psihogenă cu poliurie secundară. Testele diagnostice arată prezența vasopresinei, eficientă la nivel renal. 5. Diureticele.

Etiopatogenie. Diabetul insipid hipotalamohipofizar poate fi dobîndit, ereditar sau idiopatic ; diabetul nefrogen este ereditar sau medicamentos

Diabetul hipotalamohipofizar poate fi provocat de orice agent care lezează suficient de intens sistemul neurosecretor supraopticoretrohipofizar (tab. 5). Tumorile benigne (craniofaringiom, pinealoame ectopice etc.) sau metastazele canceroase (cancer de sîn, de obicei), traumatismele craniene ale adulților, infecțiile locale (meningoencefalite, vaccinări), infiltrații granulomatoase mai ales la copii (histiocitoza X) sînt cele mai frecvente cauze ale formelor *dobîndite*. La 45%, forme *idiopatice*, cauza este necunoscută. S-au găsit leziuni subclinice sau atrofie neuronală. 1% cazuri sînt forme *familiale, ereditare. Diabetul insipid* este ereditar, apare de obicei la sugarii băieți, fiind transmis de femei. Prezintă frecvent complicații. Nu se corectează prin administrare de vasopresină și are o cantitate normală de hormon antidiuretic circulant. *Diabetul insipid medicamentos* apare după substanțe care inhibă adenilatciclaza renală, cum este litiumul. Este reversibil.

Tabelul 5

Clasificare etiopatogenică a diabetului insipid (D.I.)

D. I. Hipotalamo-hipofizar (deficit vasopresinic)	— Dobîndit	— Tumoral — benign (craniofaringiom, pinealom ectopic etc.) — malign (cancer sîn) etc. — Traumatic : accidental sau chirurgical — Infiltrații granulomatoase : histiocitoza X, sarcoidoza etc. — Infecții locale : meningoencefalite, vaccinări — Medicamentos : litium — Vascular : anemie drepanocitară — Potofilie prelungită (?)
	— Idiopatic	
	— Ereditar :	— familial, sindrom Laurence Moon Biedl — experimental (tulpini Brattleboro de șobolani)
D. I. Nefrogen (insensibil la vasopresiune)	— Ereditar totdeauna („X linked“)	
	— Medicamentos : litium	

Scanned with OKEN Scanner

Fiziopatologie

Vasopresina asigură resorbţia apei, fără electroliţi („apă liberă"), în tubii contorţi distali şi tubii colectori ai rinichiului, activînd adenilciclaza. Lipsa vasopresinei sau a „receptorilor" renali menţine clearance-ul apei libere pozitiv în permanenţă, dacă nu apare colapsul, provocînd o poliurie apoasă de maximum 12 ml/minut (17 litri/24 ore. Creşterea osmolarităţii serice activează centrul setei din hipotalamus. Polidipsia poate depăşi necesarul metabolic. Oxitocina şi vasotocina (Coculescu, Pavel) sînt prezente la bolnavii cu diabet insipid.

Evoluţia depinde de afecţiunea cauzală. Simptomatologia se agravează în timpul sarcinii. Diabetul insipid este *tranzitoriu* (zile sau luni) numai în leziuni mici hipotalamoneurohipofizare.

Complicaţii

Se datoresc deshidratării hipertone, care apare mai frecvent la copilul sub 4 ani, şi mai ales în diabetul insipid nefrogen. Apar leziuni cerebrale cu întîrziere mintală, insuficienţă renală cronică, probabil prin tromboze glomerulare, sau decese în colaps. Polidipsia antrenează la sugar un nanism carenţial, care frecvent persistă. Poliuria determină la copii o dilataţie vezico-ureterală cu semne de uropatie obstructivă.

Tratament

a) Tratament etiologic, cînd este cazul. Sfaturi genetice în formele ereditare. b) Tratamentul poliuriei : 1) acces liber la apă dar cu reeducare restrictivă pentru a corecta coeficientul potofil : 2) alimentaţie echilibrată caloric şi nutritiv, însă cu minimum de sare şi proteine ; 3) substituţie cu vasopresină : preparate de neurohipofiză (pulbere 0,05 g, prizată nazal de 3—4 ori/zi) sau sintetice ; 4) hidroclorotiazide (nefrix(R) 2,5 mg/kg corp) în diabetul insipid nefrogen şi formele uşoare ale celui hipotalamic ; 5) clorpropamidă 250—500 mg/zi în diabetul insipid hipotalamic.

Sindromul de secreţie inadecvată de hormon antidiuretic (siadh) a fost descris ca un sidrom paraneoplazic în cancerele bronşice care sintetizează o substanţă asemănătoare vasopresinei. Semnele clinice neuropsihice se datoresc hiponatremiei. Diagnostic pe baza hiponatremie cu natriureză şi urină diluată, dar hiperosmolară faţă de plasmă. Tratamentul eficace este restricţia de apă. SIADH poate apărea şi în afecţiuni cerebrale, mixedem, porfirii, prin hipersecreţie de vasopresină hipotalamică.

Bibliografie

1. Crawford, J. D., Bode, H. K., *Disorders of the posterior pituitary in children.* În : Gardner L. (editor), *Endocrine and genetic diseases of childhood.* Saunders, Philadelphia, 1969, p. 116—142.
2. Coculescu, M., Pavel, S., *Arginine Vasotocin — like activity of cerebrospinal fluid in diabetes insipidus.* „J. clin. Endocrinol. Metab.", 36 : 1031, 1973.

Scanned with OKEN Scanner

3. Dingman, J., Thorn, G. W., *Diseases of the neurohypophysis.* În : *Harrison's principles of internal medicine.* International student edition, Koga Kusha, Tokyo, 1970, p. 435.
4. Milcu, Șt. M., Stan, M., *Diabetul insipid.* În : Milcu, Șt. M., (editor), *Endocrinologie clinică,* București, Editura medicală, 1967, p. 170—188.
5. Reichlin, S., *Neuroendocrinology.* În : *Textbook of Endocrinology,* R. Williams (editor), Saunders, Philadelphia, 1968, p. 967—1013.

Capitolul II

PATOLOGIA HIPOFIZEI

1. Morfofiziologie și fiziopatologie

Hipofiza este situată la baza creierului, în șaua turcică a osului sfenoid (fig. 13), suspendată de hipotalamus prin tija hipofizară, care străbate un diafragm fibros format din dura mater. Hipofiza cîntărește 0,6 g. Este constituită din două părți distincte embriologic, morfologic și hormonogenetic : adenohipofiza (hipofiza anterioară) și neurohipofiza (retrohipofiza).

Adenohipofiza derivă din punga lui Rathke, o evaginație a gurii primitive. Din reminiscențele ei se pot dezvolta la copil tumori numite craniofaringioame. Neurohipofiza derivă dintr-un proces al diencefalului, de care rămîne legată. La majoritatea vertebratelor există și o *pars intermedia* a adenohipofizei, care la om este involuată.

Adenohipofiza are numai legături vasculare cu hipotalamusul reprezentate prin sistemul port Popa și Fielding din tija hipofizei. Neurohipofiza are conexiuni nervoase (fig. 9). Din ea fac parte : *lobus nervosus,* care este partea terminală a tractului supraopticohipofizar și eminența mediană, în care se află și partea terminală a tractului tuberoinfundibular. Neurohipofiza nu are capacitate hormonogenetică proprie. Ea reprezintă locul de depozitare și eliberare în circulația sanghină a neurohormonilor hipotalamici : vasopresina și oxitocina la nivelul lobului nervos, și a *releasing*-hormonilor la nivelul eminenței mediane. De aceea a fost prezentată la capitolul de neuroendocrinologie.

Adenohipofiza are celule secretorii care produc 7 hormoni proteici, 3 cu acțiuni directe tisulare : somatotropul (STH sau GH), prolactina și melanocitostimulatorul (MSH) și 4 cu acțiuni asupra altor glande endocrine țintă : tireotropul (TSH), adrenocorticotropul (ACTH), foliculostimulatorul (FSH) și luteinizantul (LH).

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere chimic, hormonii adenohipofizei sînt : a) hormoni proteici puri (STH, ACTH, MSH) și b) glicoproteici (FSH, LH, TSH).

Prin microscopie optică cu diferiți coloranți, electronomicroscopie, autohistoradiografie și imunofluorescență s-a stabilit o oarecare specificitate celulară în sinteza hormonilor. Astfel, celulele cromofobe sînt în general nesecretante sau slab secretante și reprezintă majoritatea celulelor adenohipofizare. Celulele cromofile sînt : acidofile, PAS-negative, secretoare de somatotrop și prolactină — și bazofile, PAS-pozitive secretoare de ACTH și MSH (celule β^1), de TSH (celule β^2), de LH (celule Δ^1) și FSH (celule Δ^2).

Hormonul de creștere GH, somatotropul (STH-ul) este polipeptid cu 188 de aminoacizi (fig. 10) cu specificitate de specie, cu secreție zilnică de circa 500 µg, asigurînd un nivel plasmatic de 1—8 nanograme/ml și are rol morfogenetic și metabolic. Morfogenetic stimulează condro- și osteogeneza la nivelul osului, acțiune mediată de un factor plasmatic de sulfatare (somatomedină). Stimulează sinteza proteică, crește mobilizarea grăsimilor, a acizilor grași liberi și metabolizarea acestora și este hiperglicemiant prin inhibarea utilizării glucozei în țesuturi (efect antiinsulinic) și stimularea gluconeogenezei și a glucagonului pancreatic. La rîndul său, secreția de STH este reglată metabolic și neurohormonal, fiind stimulată de hiperglicemie, de creșterea aminoacizilor plasmatici (ca arginina), scăderea acizilor grași liberi plasmatici. GH este stimulat de hipotalamus prin *releasing*-hormonul GRH și inhibat de somatostatina (v. Neuroendocrinologia).

Lipsa somatotropului la copil determină nanismul, iar excesul său gigantismul și la adult acromegalia.

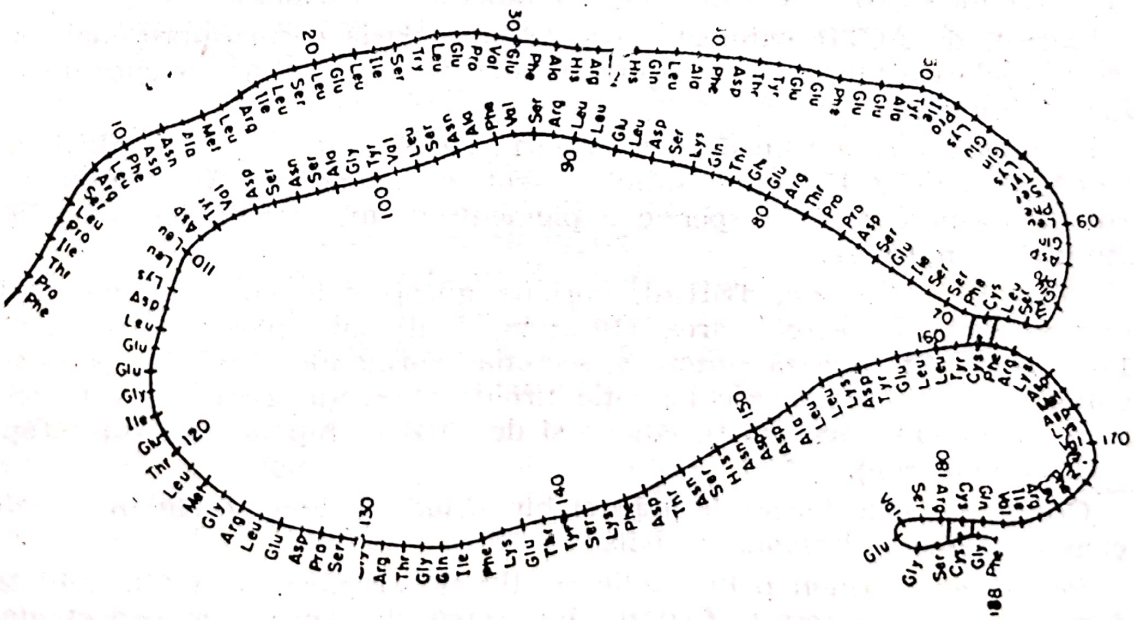


Fig. 10. Structura chimică a somatotropului (după Li, C.H ; Liu W.K ; Dixon, J.S, 1966).

Scanned with OKEN Scanner

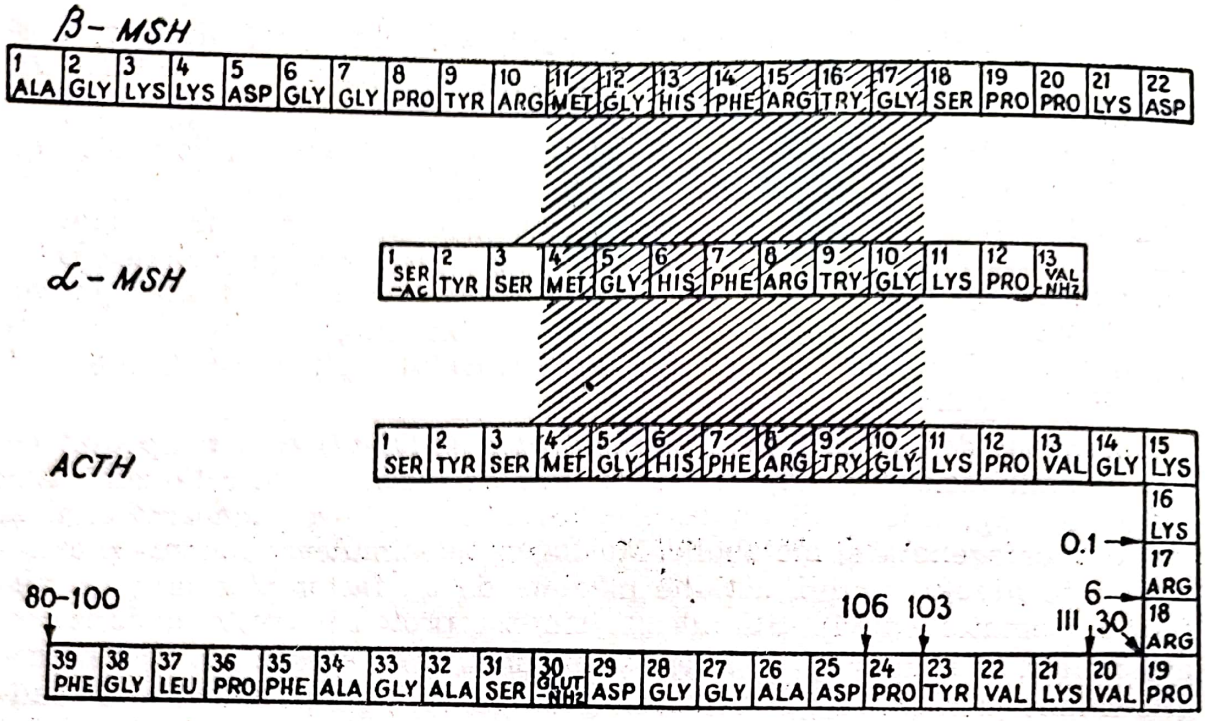


Fig. 11. Structura chimică a ACTH și MSH (după Daughaday, W.H ; 1968).

Adrenocorticotrophormonul, corticostimulina (ACTH-ul) este un polipeptid cu 39 de acizi aminați (fig. 11), în care secvența primilor 19—24 de amino-acizi este obligatorie funcțional. Secreția sa este de circa 10 nanograme/zi după un ritm circadian (maximă dimineața și minimă noaptea), este stimulată de stress, de scăderea cortizolului plasmatic, de neurohormonul corticotrofin stimulator (CRH). ACTH-ul stimulează dezvoltarea corticalei suprarenalei, sinteza și eliberarea glucocorticosteroizilor, a androsteroizilor și mai puțin a mineralcorticoizilor.

Excesul de ACTH patologic duce la hiperplazia corticosuprarenalelor ca în boala Cushing și adrenogenitale, deficitul său la insuficiența hipofizo-suprarenală.

Hormonul melanotrop de două tipuri : cu 13 aminoacizi (α MSH) și 22 (β MSH) (fig. 11) reprezentînd secvențe comune cu ale ACTH-ului are rol de formare și de dispersie a pigmentului melanic în melanocitele din piele și mucoase.

Hormonul tireotrop, TSH-ul, hormon glicoproteic cu structură încă necunoscută. Se secretă circa 110 μg/zi și nivelul plasmatic de circa 1—2 μg/ml. Stimulează sinteza și secreția hormonilor tiroidieni și dezvoltarea foliculilor și vascularizația tiroidei. Secreția TSH-ului este reglată de nivelul secreției tiroidiene și de TRH-ul hipotalamic (tireotrop *releasing* hormon).

Crește în unele forme de gușă și hipotiroidism. Este scăzut în insuficiența hipofizară, lezională globală.

Prolactina, hormon polipeptidic cu 198 de aminoacizi. Are acțiuni la femeia matură, asupra troficității și secreției glandelor mamare lactante. Are unele efecte slabe metabolice comune cu STH-ul, fără a acționa asupra creșterii. La unele specii are și acțiune luteotrofică asupra ova-

Scanned with OKEN Scanner

rului în gestație și lactație. În reglarea sa, incomplet cunoscută, se incriminează neurohormoni inhibitori prolactinici (PIF) și stimulatori (PRF). Este secretată în exces în sindroamele galactoreice. În timpul sarcinii placenta secretă un hormon cu acțiuni asemănătoare — prolactinice — luteinizante și somatotrofinice — HPL-ul.

Gonadotrofinele adenohipofizare sînt glicoproteine cu structură chimică încă neclarificată, cu greutate moleculară de circa 30,000 a căror secreție devine semnificativă abia la pubertate. Hormonul foliculo-stimulant (FSH) are rol principal morfogenetic, stimulînd la femeie greutatea ovarului, volumul și maturarea foliculului de Graaf și secreția de estrogeni de către acesta, iar la bărbat spermatogeneza testiculară.

Hormonul luteinizant (LH) are acțiuni predominent hormono-genetice, potențînd pe ovar, acțiunea FSH de maturare foliculară, secreția estrogenică, apoi ovulația, transformarea foliculului în corp galben și secreția acestuia de progesteron. La bărbat stimulează în testicul secreția de testosteron de către celulele interstițiale Leydig (mai este denumit ICSH = = hormon de stimulare a celulelor interstițiale). În timpul sarcinii placenta secretă un hormon gonadotrop corionic (HCG) cu acțiuni predominent și puternic luteinizante. În leziunile adenohipofizei insuficiența gonadotropilor duce la insuficiențe sexuale secundare — sterilități, amenorei secundare, iar la bărbat impotențe și azoospermii.

2. Investigarea funcțiilor adenohipofizei

Concentrația hormonilor adenohipofizari în hipofiză, sînge și urină a fost apreciată pînă în 1960 prin teste biologice, folosindu-se în acest sens animale mici (șoarece, șobolan, cobai, iepure etc.). Sensibilitatea acestor teste este așa de mică încît pentru unii hormoni (somatotrop, ACTH, tireotrop) nu se poate investiga nivelul circulant în insuficiența hipofizară, și la persoanele sănătoase. În 1960 Yalow și Berson au descris tehnica radioimunodozării, care a făcut posibilă dozarea hormonilor adenohipofizari în sînge pînă la nivel de picogram/ml ser.

Principiul radioimunodozării hormonilor se bazează pe inhibiția competitivă a *hormonului nemarcat* din serul de dozat sau standard (antigen nemarcat) față de același *hormon marcat* cu 125_I sau 131_I (antigen marcat) pentru legarea de *anticorpul specific*.

Radioactivitatea hormonului marcat legată de anticorpul specific, prezentă în precipitat după centrifugare, va fi cu atît mai scăzută, cu cît în serul de dozat va fi o cantitate mai mare din același hormon.

Folosindu-se cantități crescînde de hormon standard nemarcat se trasează curba standard pe care radioactivitatea aceluiași hormon marcat cu 125_I scade proporțional cu creșterea cantității de hormon standard în reacție. Cu ajutorul curbei standard se poate calcula cantitatea de hormon din serul de dozat (fig. 12).

Hormonii adenohipofizari se dozează din ser, folosindu-se o cantitate de 25—100 μ l ser rezultat din sîngele total după coagulare și păstrat la —20°C.

Scanned with OKEN Scanner

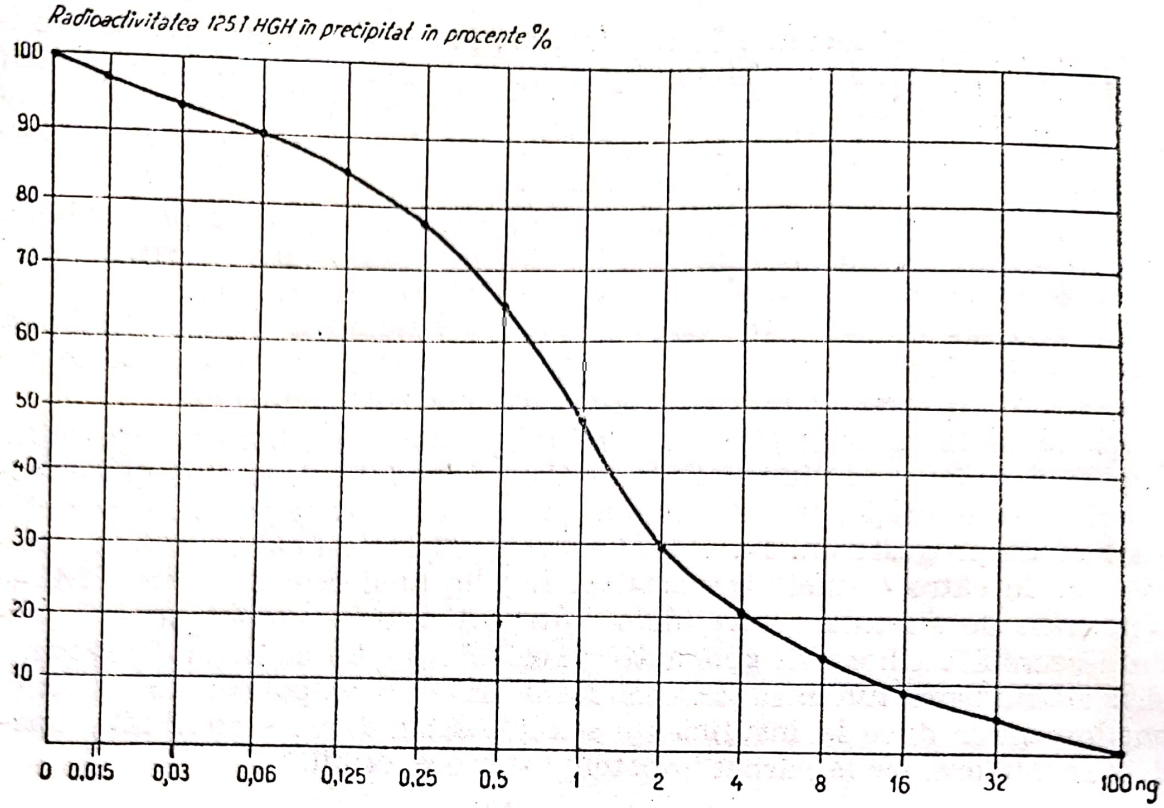


Fig. 12. Curba standard pentru radioimunodozarea hormonului somatotrop (C. Eșanu).

Dozarea hormonului de creștere (somatotrop HGH) pune în evidență valori medii de 4,66±0,73 ng/ml ser la persoanele normale de sex feminin și 1,59±0,22 ng/ml la persoanele de sex masculin. Hormonul somatotrop este crescut în acromegalie (valori medii de 54±9,73 ng/ml), ajungînd la unii bolnavi pînă la 300 ng/ml ser. În nanismul hipofizar, insuficiența hipofizară *(post partum,* tumorală, posthipofizoliză izotopică) valorile sînt sub 0,2 ng/ml și nu cresc după hipoglicemia indusă cu arginină sau insulină. La bolnavii cu boală Cushing, în obezitate și mixedem, se găsesc valori scăzute sub 0,2 ng/ml. Hormonul somatotrop crește la pubertate, după stressul psihic, în timpul somnului, după post sau după hipoglicemia indusă prin insulină sau arginină și scade în timpul creșterii glicemiei după testul de încărcare la glucoză. Pentru testarea rezervelor hipofizare de hormon somatotrop în nanismul hipofizar, insuficiența hipofizară, mixedem, se folosesc testele de : hipoglicemie indusă prin insulină (0,1 u/kg corp i.v.), arginină (0,5 g/kg corp i.v.), glucagon (1 mg. i.m.), L-dopa (1 g oral) și se dozează somatotropul înainte și apoi din 30 în 30 de minute timp de 3 ore. Creșterea hormonului somatotrop după 30—120 de minute demonstrează prezența rezervelor hipofizare.

Dozarea hormonului de luteinizare (LH) și a hormonului foliculistimulator (FSH)

La femeia cu ciclu ovarian fiziologic, LH prezintă oscilații ciclice cu valori medii de 30 mUI/ml (miliunități internaționale pe milimetru) în faza foliculară (între prima și a 13-zi) cu un vîrf ovulatoriu de 70 mUI/ml

Scanned with OKEN Scanner

în ziua a 14-a a ciclului, coborînd la un nivel mediu de 23 mUI/ml în faza luteală a ciclului (între a 15 și a 28-a zi). FSH de asemenea prezintă oscilații ciclice cu un nivel mediu de 18 mUI/ml. în faza foliculară cu un vîrf ovulatoriu de 65 mUI/ml în ziua a 14-a a ciclului, coborînd la un nivel mediu de 27 mUI/ml în faza luteală a ciclului. La bărbatul eugonadal nivelul LH este de 40 mUI/ml, iar FSH de 32 mUI/ml. Valori crescute ale FSH și LH apar în menopauză, sindromul de castrare, disgeneziile gonadale (sindrom Klinefelter, testicul feminizant, Turner) și scăzute în tumorile hipofizare cu insuficiență gonadală, sindromul Sheehan, insuficiența hipofizară posthipofizoliză izotopică. În pubertatea precoce și pubertatea accelerată centrală nivelul FSH și LH poate atinge nivelul întîlnit la persoanele adulte. Nivelul FSH și LH este detectabil în sînge de la vîrsta de 5—6 ani. Aprecierea rezervelor hipofizare de FSH și LH se face prin aplicarea testelor de stimulare cu RH-LH sintetic (100 μ g. i.v.), clomifen (100 mg/zi per oral timp de 5 zile). În insuficiența hipofizară FSH și LH nu crește după aceste teste de stimulare. Administrarea de anticoncepționale de sinteză (ovulen, demulen etc.) sau etinil-estradiol produce o scădere cu abolirea activității ciclice a FSH și LH și dispariția ovulației.

Dozarea hormonului tireotrop (TSH)

Persoanele eutiroidiene de ambele sexe prezintă un nivel mediu de TSH de 5 μU/ml ser. TSH este crescut pînă la 70—700 μU/ml după tiroidectomie parțială sau totală, în mixedemul primar, tiroidită Hashimoto, în tireopatiile cu defecte enzimatice în sinteza de hormoni tiroidieni, după tratamentul cu antitiroidiene de sinteză și în unele cazuri de hipertiroidism. TSH este scăzut în insuficiența hipofizară și în mixedemul central. În cazurile de boală Basedow cu prezență de LATS, nivelul TSH poate fi scăzut sau în limite normale și crește după administrarea de antitiroidiene de sinteză.

Aprecierea rezervelor de TSH hipofizar se face prin testul cu TRH *(thyrotrophin releasing hormone)* sintetic (100 μg.i.v.). În insuficiența hipofizară TSH nu crește după acest test, dar crește în hipotiroidismul de origine hipotalamică (insuficiență de TRH). TSH scade la nivelul normal la persoanele cu mixedem primar, după testul de supresie cu triiodotironină (100 μ g/zi timp de 8 zile).

Dozarea radioimunologică a ACTH și MSH

ACTH și MSH seric prezintă la persoanele normale o variație diurnă (ritm circadian) cu valori mai crescute în timpul dimineții (6—8 A.M. ACTH 20 pg/ml și MSH 50 pg/ml) și valori mai scăzute în timpul nopții, (19—24 P.M. ACTH sub 10 pg/ml și MSH sub 20 pg/ml) coincizînd cu ritmul circadian al cortisolului seric (16 μ g/100 ml. în timpul dimineții și sub 8 μ g/100 ml în timpul nopții).

Nivelul ACTH și MSH crește pînă la 200—800 pg/ml în boala Addison, boala Cushing centrală, în boala Cushing cu ACTH ectopic, sindromul

Scanned with OKEN Scanner

adrenogenital cu defecte enzimatice ale steroidogenezei, după suprarenalectomie și stressul chirurgical și este scăzut sau nedozabil în insuficiența hipofizară, sindromul Cushing cu tumoră corticosuprarenală. Rezervele hipofizare de ACTH se apreciază prin aplicarea testelor de stimulare cu metopiron (30 mg/kg corp în perfuzie) timp de 4 ore, sau insulină (0,1 UI/kg corp) după care ACTH crește de 5—10 ori. Testul de supresie cu dexamethason (0,5 mg la 6 ore) scade nivelul ACTH la persoanele normale pînă la valori nedetectabile.

Dozarea prolactinei pune în evidență valori de 13 ± 4 nanograme/ml ser la bărbatul normal și 14 ± 4 nanograme/ml la femeia normală.

Nivelul seric al prolactinei este crescut în acromegalie (între 40 și 400 nanograme/ml) și în sindromul Forbes-Albright între 120 și 1 600 nanograme/ml. În sarcina normală prolactina crește progresiv : 56 ± 6 nanograme/ml în tr. I, 117 ± 14 ng/ml, în tr. II, 251 ± 23 ng/ml, în tr. III și rămîne crescută în perioada de lactație în jurul a 215 nanograme/ml. Clorpromazina crește nivelul circulant al prolactinei la om, iar L-dopa îl scade. Prolactina prezintă un ritm circadian cu valori mai crescute între orele 11 p.m. și 8 a.m.

Dozarea biologică a gonadotropilor urinari totali prin testul uterin

Întreaga cantitate de urină din 24 de ore se tratează cu caolin pentru absorbția gonadotropilor care sînt apoi eluați cu hidroxid de amoniu și precipitați cu acid acetic concentrat în prezența acetonei. Din pulberea rezultată se fac diluții progresive care se injectează la șoriceii femeli de 21 de zile.

Unitatea-șoarece este egală cu diluția cea mai mică din extract, care dublează volumul uterului.

Valorile normale la femeie sînt între 10 și 25 de unități-șoarece (u.ș.) în urina de 24 de ore în ziua a 14-a a ciclului și 5—15 u.ș. în ziua a 21-a a ciclului.

La bărbat valorile normale sînt între 10 și 20 u.ș.

Copiii pînă la pubertate prezintă valori între 3 și 6 u.ș.

Valori sub 10 u.ș. apar în sindromul Sheehan, în tumorile hipofizare cu involuția tractului genital. Valori peste 30 u.ș. apar în menopauză, în sindromul de castrare și în disgeneziile gonadale cu insuficiență gonadală primară.

Radiografia de șa turcească (fig. 13)

În tumorile hipofizare șaua se lărgește pînă la balonizare, prezentînd erodări și subțieri ale lamei patrulatere, a apofizelor clinoide posterioare, anterioare și a fundului șeii, cu multiple contururi osoase, pînă la dispariția lamei patrulatere.

Forma mărimii șeii indică o evoluție posterioară, inferioară, în sinusul sfenoidal și mai rar anterioară a tumorii în acromegalie.

Scanned with OKEN Scanner

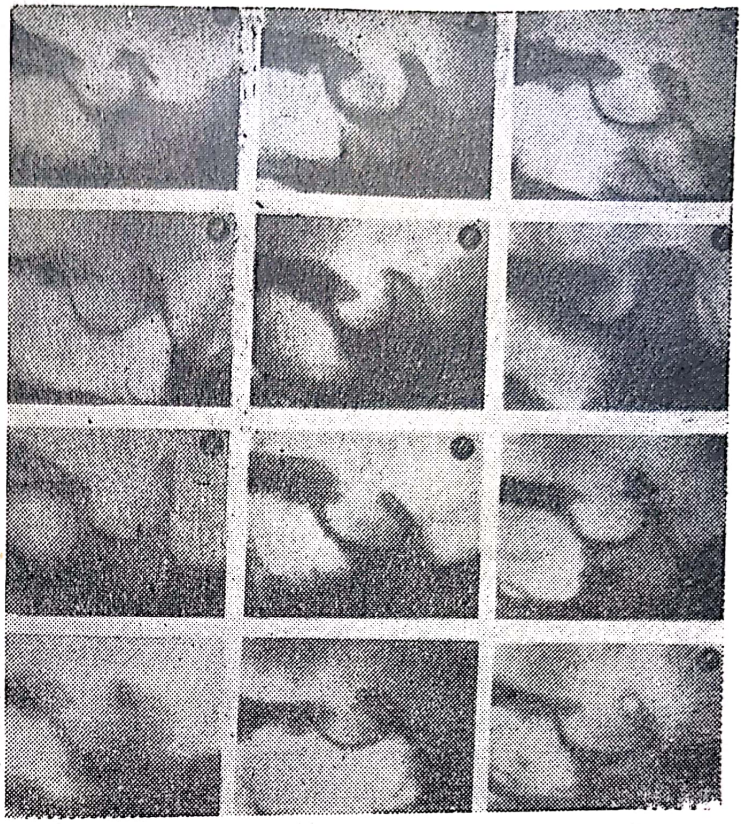


Fig. 13. Radiografii de șea turcească normale.

În nanismul hipofizar șaua turcească este mică, uniform conturată, armonioasă, iar în cazurile cu meningită tuberculoasă în antecedente pot apărea calcificări micronodulare în vecinătatea imediată a șeii.

3. Sindromul tumoral hipofizar

Patologia hipofizei, insuficiența sau hiperfuncția poate fi produsă de tumori ale hipofizei, în care caz simptomatologiei endocrine și metabolice i se adaugă și un sindrom tumoral neurologic, oftalmologic și radiologic.

Sindromul tumoral. Neurologic. Cefaleea este simptomul cel mai constant și mai precoce, localizată temporal cu iradieri frontale, parietale și occipitale. La început episodice, evoluînd pînă la crize paroxistice cu fotofobie, greață și rezistență la analgetice și sînt produse de excitarea terminațiilor senzoriale din *dura mater.* Tardiv pot apărea : tulburări de echilibru, sindrom de hipertensiune intracraniană, tulburări motorii, epilepsie ș.a.

Oftalmologic se acuză diminuarea acuității vizuale, scotoame și jenă retrobulbară, iar în tumori cu evoluție în sus apare un sindrom chiasmatic cu modificări de cîmp vizual de la hemianopsie temporală la culori și la alb-negru, pînă la strîmtorarea concentrică și în final cecitate, cu estompări ale papilelor și, în final, atrofii optice.

Radiologic se constată mărirea șeii turcești în toate diametrele, excavări ale fundului șelar în sinusul sfenoidal, dublu și triplu contur osos

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 14. Radiografie de șea turcească. Tumoră hipofizară. Acromegalie.

și subțierea marginilor osoase ale șeii, cu excepția clinoidelor anterioare care apar uneori pseudohipertrofiate (cioc acromegalic) (fig. 14).

Sindromul endocrino-metabolic și visceral depinde de structura histofuncțională a tumorii. Tumorile hipofizei sînt majoritatea benigne cu celule *cromofobe, eozinofile* sau *bazofile.*

Adenoamele cromofobe se însoțesc de obicei de insuficiență hipofizo-gonadică pînă la panhipohipofizie. Unele adenoame cromofobe și mixte cu granulații secretante pot produce sindroame amenoree-galactoree (insuficiența gonadotropă cu hipersecreție de prolactină) sau chiar acromegalii și boală Cushing (vezi capitolele respective).

Adenoamele eozinofile secretă somatotrop în exces și se însoțesc de gigantism sau acromegalie.

Craniofaringioamele, dezvoltate pe seama țesutului embrionar, (resturi ale ductului faringian și al pungii lui Rathke), apar la vîrste tinere și se însoțesc de nanism, nano-infantilisme sau insuficiențe hipofizare globale (fig. 15). Adenocarcinoamele, apar mai ales după

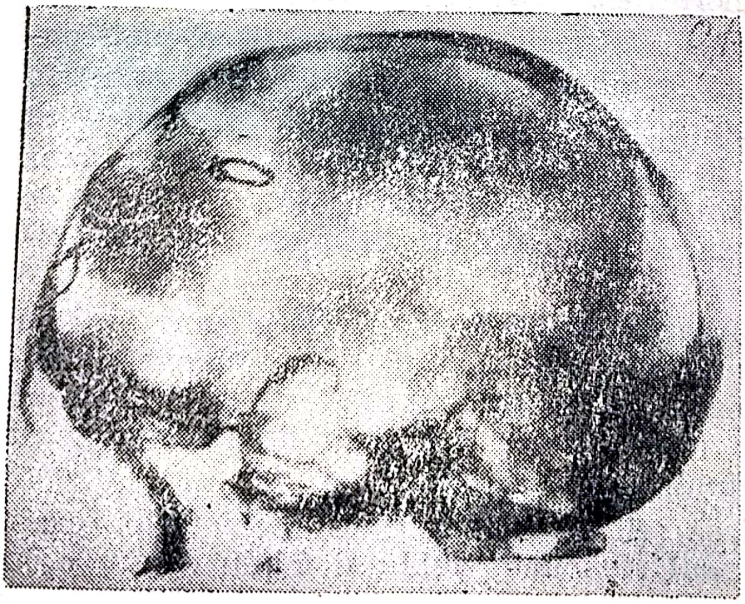


Fig. 15. Radiografie de craniu, profil. Craniofaringiom (cazul A, fig. 17).

Scanned with OKEN Scanner

40 de ani, cu panhipohipofizie și evoluție malignă prin extensiune și invaziune osoasă craniană și a țesutului nervos, cu evoluție rapid fatală.

Diagnosticul tumorilor hipofizare este radiologic și oftalmologic, de diferențiat de tumorile craniene extrahipofizare.

În tratamentul tumorilor hipofizare, după malignitatea și volumul lor se utilizează : roentgenterapia hipofizară externă în doze totale pe serie de 8—14 000 R° (doza eficace la nivel hipofizar 4 000 r), hipofizioliza izotopică (Ytrium, aur) sau hipofizectomia neurochirurgicală în tumorile mari, cu tulburări neurologice severe. Tratamentul asociat endocrin este obligatoriu și permanent.

4. Microsomia hipofizară (nanismul hipofizar, nanoinfantilismul hipofizar)

Microsomia hipofizară este o tulburare de creștere și dezvoltare, realizată prin insuficiența secretorie de hormon somatotrop. Deficienței de hormon de creștere i se asociază frecvent insuficiența altor tropi hipofizari (gonadotropi, TSH, ACTH) realizîndu-se astfel un tablou clinic complex, caracterizat prin nanism relativ armonic, infantilism sexual, cu dezvoltare mintală normală.

Semiologie

Deficitul de creștere (fig. 16.17) se evidențiază de obicei la vîrsta de 2—3 ani. Proporția segmentelor se menține aproximativ aceeași ca la un copil de vîrsta corespunzătoare înălțimii, realizîndu-se un nanism de *tip armonic,* pentru vîrsta taliei. Capul este mic, alteori poate fi mai mare prin existența unei hidrocefalii. Proeminențele osoase sînt slab dezvoltate. Masivul facial este rotund, triunghiular și hipotrofic, cu mandibula hipoplazică, dinții mici și încălecați prin nedezvoltarea maxilarului și mandibulei. Nasul este mic, ochii apropiați și expresivi. Trăsăturile feței sînt șterse, cu pielea fină (prin scăderea MSH și ACTH) cu efelide și pete pigmentare în fluture pe obraji, de o parte și de alta a nasului. Pielea prezintă cute mici fine (geroderma), dînd aspect de îmbătrînire precoce, combinat cu înfățișarea juvenilă a faciesului, realizînd tipul „infantosenescent". Pilozitatea de pe față este absentă sau redusă la un puf, la vîrsta la care în mod normal trebuia să existe. Absența pilozității sexuale accentuează și mai mult aspectul infantil. Părul capului este moale, fin și mătăsos. Laringele este mic, vocea infantilă și după pubertate. Pe trunchi se depozitează țesut adipos în cantitate moderată. În rare cazuri este mai abundent și dispus în regiunea șoldului și abdomenului, ca în sindromul adiposo-genital, datorită afectării hipotalamice. Pielea pe torace este fină, transparentă, uscată, prin care se vede o circulație venoasă mai abundentă. Extremitățile mici (acromicrie), uneori cianotice, cu aspect marmorat. Viscerele sînt de asemenea nedezvoltate (microsplahnie). Înfățișarea bolnavului cu scheletul nedezvoltat și musculatura nereliefată dă organismului un aspect gracil. *Dezvoltarea osoasă* este deficitară și întîrziată, cartilagiul de creștere persistă pînă la o vîrstă înaintată, nucleii de osificare sînt mici și nedezvoltați.

Scanned with OKEN Scanner

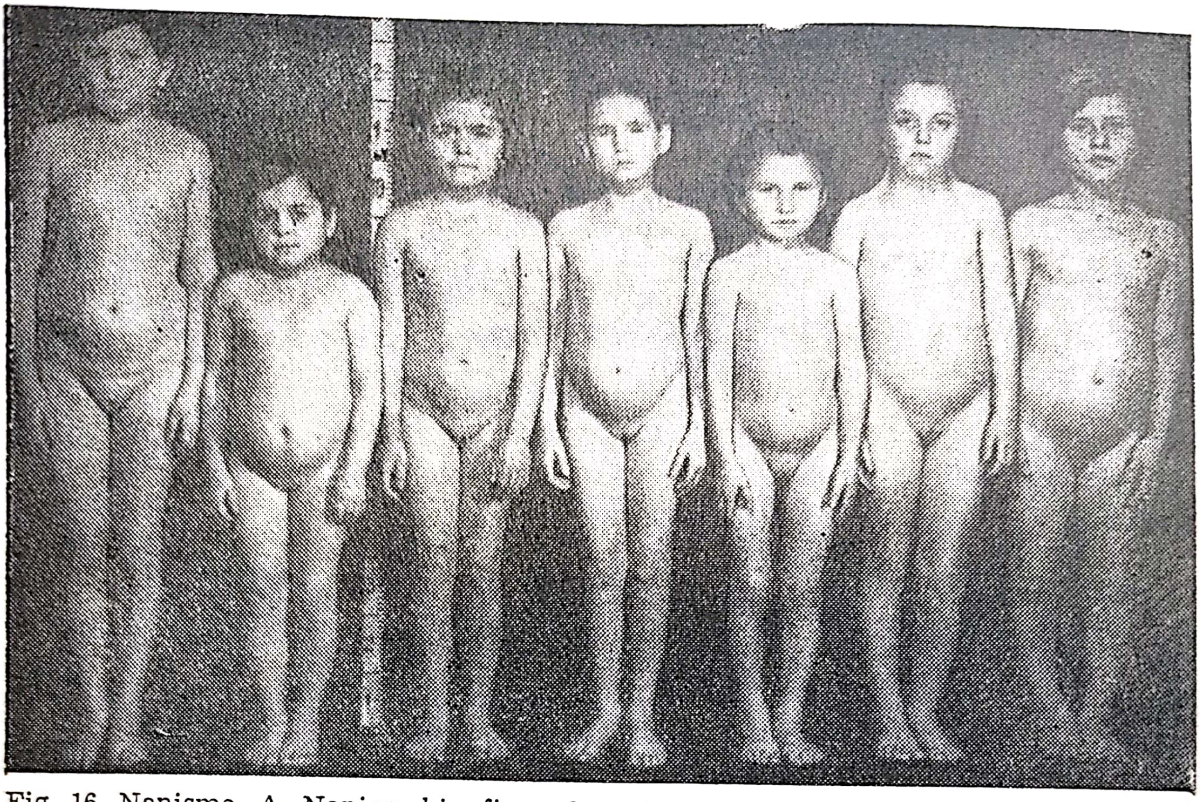


Fig. 16. Nanisme. A. Nanism hipofizar, 21 ani. B. Nanism hipofizar, 18 ani. C. Nanism hipofizar 13 ani. D. Nanism hipofizar cu malformație oculară, 13 ani. E. Nanism primordial, 11 ani. F. Sindrom Turner, 12 ani. G. Nanism condrodistrofic, 14 ani.

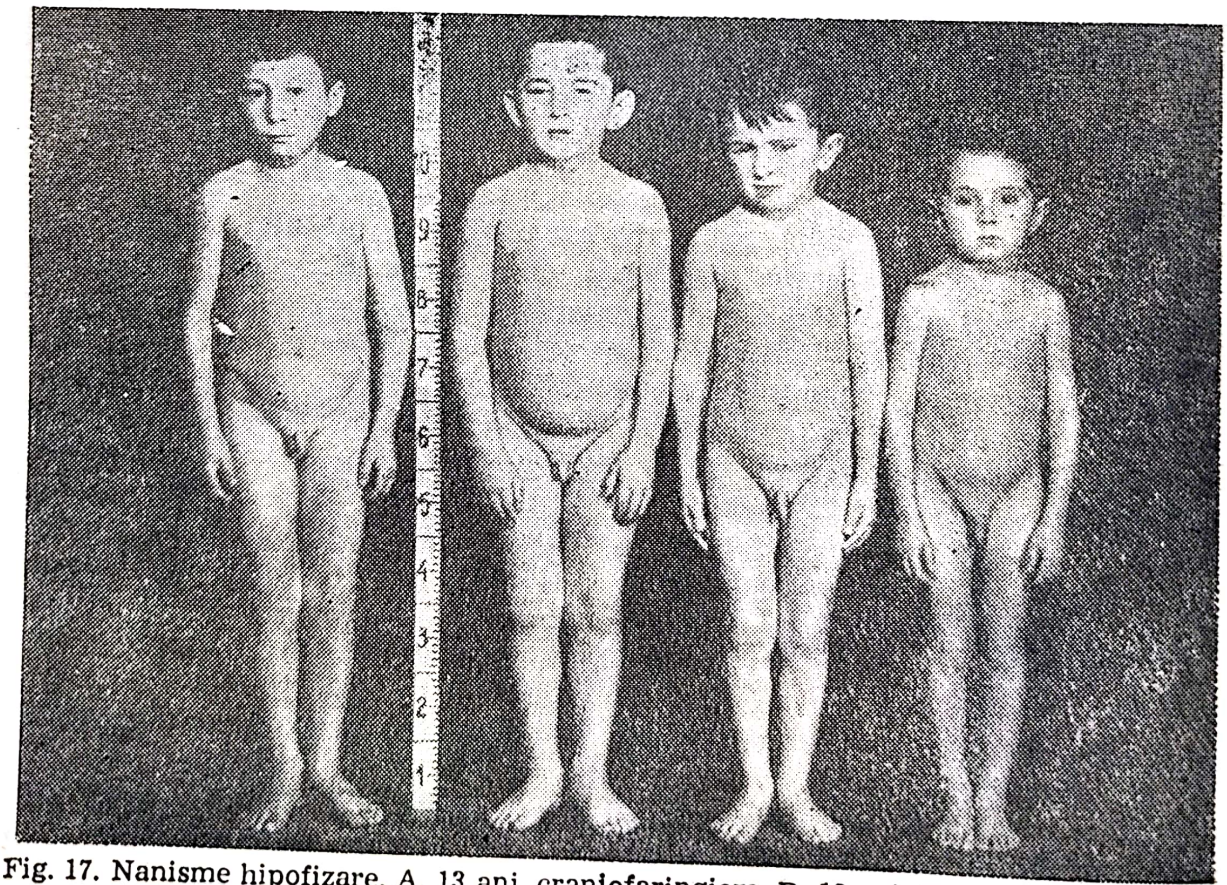


Fig. 17. Nanisme hipofizare. A. 13 ani, craniofaringiom. B. 13 ani. C. 12 ani. D. 12 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburări determinate de insuficiența celorlalți tropi hipofizari. Dezvoltarea sexuală este tulburată. Caracterele sexuale primare și secundare sînt nedezvoltate și necorespunzătoare vîrstei la majoritatea nanicilor. Pubertatea nu se instalează sau alteori apare incomplet și foarte tîrziu, cu unele caractere schițate și disociate (infantilism hipofizar). În cazuri rare, cînd secreția de hormoni gonadotropi este nealterată, pubertatea se realizează normal.

Frecvent se asociază fenomene discrete de hipotiroidism. Comparativ cu severitatea distrofiei, sînt stenici, deși insuficiența hipofizară este adesea globală. Rareori au tulburări comparabile cu acelea din sindromul Simmonds-Sheehan, cu astenie, crize hipoglicemice spontane și pierdere în greutate. Au o mare *sensibilitate la insulină* : astfel, după administrarea acestui hormon, chiar în doze mici, fac crize hipoglicemice duse pînă la comă. Anabolismul proteic este scăzut.

Dezvoltarea psihică. Inteligența este normală cu excepția cazurilor în care coexistă unele leziuni cerebrale. Bolnavii au comportament pueril, sînt timizi și retrași. Fac complexe de inferioritate, însoțite, în unele cazuri, de stări depresive, în special în perioada vîrstei pubertății.

Tulburări hipotalamice manifestate uneori prin asocierea de obezitate discretă și diabet insipid. Opsiuria este observată în unele cazuri, probabil prin insuficiența de hormoni corticoizi și tiroidieni. În nanismul prin tumori hipofizare prezintă semnele *sindromului tumoral intracranian* (v. pg. 69). În sechelele de meningo-encefalită apar semne caracteristice ale acestei afecțiuni.

Investigații de laborator : Dozarea radioimunologică plasmatică a somatotropului este decisivă în diagnosticul nanismului hipofizar. STH-ul este scăzut pînă la zero. Testele de stimulare (la insulină, arginină, efort) nu produc creșterea STH-ului peste 10 ng/ml (v. capitolul II.2). Ceilalți glandulotropi hipofizari, deși se pot doza prin metode radioimunologice (ACTH și TSH), în practică recurgem la dozări hormonale de determinare a insuficienței glandelor țintă (suprarenală, tiroidă etc.).

Testul încărcării cu apă este deficitar. La normal, ingestia a 20 cm^3/kg/corp de apă dimineața timp de $^1/_2$ oră este urmată în 4 ore de eliminarea urinară a cel puțin 75% din cantitatea de apă ingerată. În nanismul hipofizar diureza este sub 75%.

Glicemia pe nemîncate este scăzută la 0,70—0,80‰.

Proba hipoglicemiei provocate arată o sensibilitate accentuată la insulină. Ea trebuie efectuată cu prudență, putînd da come hipoglicemice.

Examene radiologice. Șeaua turcească este fie de dimensiuni normale sau reduse, cu tuberculul anterior nedezvoltat, cu o imagine asemănătoare literei grecești omega, fie cu modificări patologice în nanismele prin tumori hipofizare (fig. 15) (v. pg. 69).

Radiografia oaselor carpiene și a degetelor arată nucleii de osificare mici și nedezvoltați.

Formele clinice. După afectarea hipotalamică se disting : nanisme cu obezitate, cu diabet insipid ș.a.

După insuficiențele hormonale hipofizare se disting : nanism cu pubertate normală (insuficiență STH izolată), nanoinfantilisme (și cu insu-

Scanned with OKEN Scanner

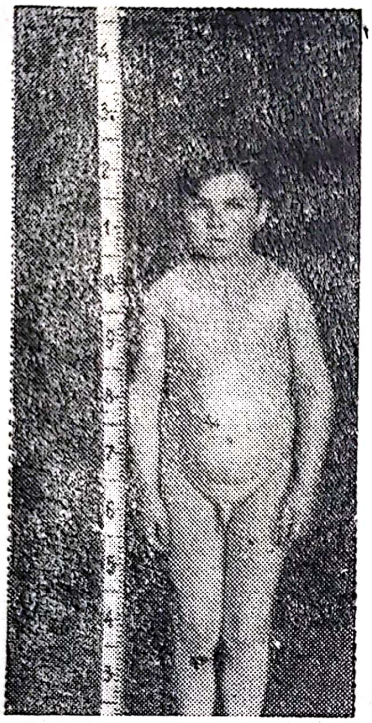


Fig. 18.
Nanism hipofizo-tiroidian.
Adenom nesecretant hipofizar. 18 ani.

ficiență gonadotropă), nanism cu insuficiență tiroidiană (nanism hipofizo-tiroidian) (fig. 18) și panhipopituitarism (cu insuficiență globală).

După etiologie pot fi nanisme : tumorale, leziunale netumorale, familiale, sporadice ș.a.

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele forme de nanisme (tabelul 6, fig. 16) :

1) **Nanisme de origine endocrină :** a) *Nanismul hipotiroidian* este disarmonic, cu deficiență psihică marcată și cu caracteristicile de insuficiență tiroidiană. b) *Nanismul hipergonadic* (pubertate precoce) se realizează prin hipersecreție de hormoni gonadotropi (nanism hipergonadotrop, descris de C. I. P a r h o n), mai rar prin tumori secretoare gonadice (ovar, testicul) : *Pseudopubertatea precoce,* determinată de secreția în exces de hormoni sexoizi suprarenali (sindrom suprarenogenital) ; într-o primă etapă ritmul creșterii este mai accelerat și copiii depășesc normalul în înălțime, concomitent se produce însă maturare osoasă precoce, cu închiderea cartilajelor epifizare, din această cauză creșterea încetează înainte ca înălțimea și proporțiile normale să fie atinse. Se realizează astfel un nanism disarmonic. c) *Pubertatea întîrziată tranzitorie,* se caracterizează

Tabelul 6

Clasificarea nanismelor

A. ENDOCRINE

1. *Hipopituitarism.* (Defect hipotalamo-hipofizar)
   a) Hipopituitarism pluritrop
   b) Hipopituitarism monotrop prin deficit izolat de STH (sporadic, familial)
   c) STH endogen ineficient.

2. *Hipotiroidism-mixedem*
   a) Congenital
   b) Juvenil.

3. *Sexualizare precoce*
   a) Pubertate precoce adevărată
   b) Pseudopubertate precoce
      — Sindrom adrenogenital (hiperplazic, tumoral)
      — Tumoră gonadică secretantă.

4. *Hipercorticism metabolic. (Sindrom Cushing).*

B. GENETIC

1. *Nanism primordial* (ex. pigmeii)

2. *Nanism determinat de anomalii cromozomiale*
   a) Mongolism — Sindr. lui Down
   b) Disgenezia gonadică (Sindr. Turner)

Scanned with OKEN Scanner

3. *Boli osteocartilaginoase* (defect al receptivității cartilajului de creștere)
   a) Condrodistrofia (acondroplazia)
   b) Pseudohipoparatiroidismul
   c) Sindrom Laurence Moon Biedl.
   d) Disgenezia gonadică (Sindr.—Turner)
4. *Progenia*

C. TULBURĂRI DE NUTRIȚIE ȘI METABOLISM

1. *Aport exogen deficitar*
2. *Defect de absorbție* (enterite cronice, mucoviscidoza)
3. *Pierderi renale* (acidoza tubulară renală, diabet fosfaturic și calciuric, Sindr. Debré-Fanconi etc.)
4. *Tulburări metabolice.*
   a) Diabet zaharat incomplet tratat (Sindr. Mauriac).
   b) Defecte enzimatice (glicogenoze, galactozemia).
   c) Boli hepatice grave.
5. *Anoxemia cronică*
   a) Cardiopatii cianogene
   b) Boli pulmonare cronice
   c) Anemii hemolitice.

N. B. Clasificarea este provizorie, mecanismele de producere a nanismului fiind complexe și insuficient elucidate. Unele din maladiile încadrate într-o clasă pot fi încadrate în același timp în altă clasă (ex. boli genetice și tulburări metabolice).
Clasificarea este simplificată în scop didactic.

printr-o creștere deficitară tranzitorie, pubertatea instalîndu-se mai tîrziu. Evaluarea funcției hipofizare prin teste dinamice va preciza diagnosticul. d) *Diabetul pancreatic* netratat sau incorect tratat, determină apariția nanismului, infantilismului, adipozității și hepatomegaliei. e) *Hipoparatiroidismul cronic* alterează creșterea prin tulburarea metabolismului fosfocalcic. f) *Pseudohipoparatiroidismul* prin leziuni condrodistrofice.

2) **Nanismul primordial.** Copiii se nasc cu greutate mică, la termen, iar alții prematuri. Rămîn mici prin deficit izolat de STH (ipotetic) dar se maturează în timpul adolescenței (adulți în miniatură). *Tipul progeroid* (îmbătrînire precoce) este caracterizat prin intensitatea fenomenelor de senescență.

3) **Nanisme osoase prin lipsa de receptivitate** a cartilajului de creștere și a țesuturilor la acțiunea factorilor stimulatori ai creșterii : a) *Condrodistrofia* cu forma majoră acondroplazia sînt cele mai bine cunoscute și caracteristice în această categorie. b) *Sindromul Turner* — disgenezia gonadică. Sindrom plurimalformativ de origine genetică. Secreția de somatotrop este normală, dar lipsește receptivitatea cartilajului de creștere la acest hormon.

4) **Nanisme prin boli nutriționale, metabolice și viscerale.** Tulburări digestive cronice (celiachie), fibroză chistică a pancreasului, carențe

Scanned with OKEN Scanner

alimentare, anomalii congenitale renale, rinichi polichistic și nefropatii ; glicogenozele, cardiopatiile congenitale și bolile pulmonare cronice pot provoca distrofii de creștere.

Etiopatogenie. Orice agent morbid care produce leziuni distructive în hipotalamus și hipofiza anterioară în perioada copilăriei determină apariția insuficienței hipofizare somatotrope sau pluritrope, cu încetinirea creșterii și diferențierii somato-sexuale și multiple deficiențe hormonale și metabolice, așa cum o arată diversitatea formelor clinice. Leziunile diencefalo-hipofizare sînt : *tumori* (obișnuit cranio-faringiomul (fig. 13), și mai rar adenomul cromofob) ; *leziuni infiltrative* netumorale în regiunea bazei creierului (boala Hand-Schüller-Christian) ; *leziuni inflamatorii* (encefalite, meningo-encefalite și și arahnoidite bazale, frecvent meningită tuberculoasă și mai rar lues) ; *traumatisme craniene,* obstetricale sau de altă natură ; *hidrocefalie cronică ;* malformații diencefalo-hipofizare ; *factor ereditar :* insuficiența secreției de STH la anumite popoare (pigmeii) și anumite familii ; *Tulburările viscerale,* nutritive, metabolice (tulburări în special ale metabolismului proteic) pot determina de asemenea scăderea secreției de STH și apariția microsomiei.

Evoluție. Fără tratament, în formele cu insuficiență hipofizară, globală, copilul rămîne pitic și nediferențiat sexual, pubertatea nu apare. În formele STH izolate pubertatea apare normal. La vîrsta adultă apar precoce semne de senescență. Rezistența la factorii stressanți (infecții, traumatisme) este scăzută. Longevitatea este redusă, deși s-au citat bolnavi ce au trăit pînă la 60—70 ani. Tumorile lojei hipofizare și a regiunilor vecine pot produce fenomene de compresiune și prin extensiunea procesului tumoral. Complicații grave neurologice pînă la exitus.

Tratamentul curativo-profilactic. Profilaxia este posibilă în formele clinice, unde etiologia și patogenia sînt bine cunoscute, de exemplu cele de origine inflamatorie. Tratamentul curativ va fi condus pe baza a trei principii direcționale (Șt. M. Milcu) : înlăturarea factorilor care alterează sau dereglează sistemul neurohipofizar, administrarea substanțelor asimilatoare, stimulente ale creșterii cu caracter substitutiv hormonal sau nespecific și aplicarea unui complex de măsuri de cruțare, pentru a permite ca organismul deficitar să poată recupera întîrzierea în dezvoltare. Pentru stimularea creșterii tratamentul de elecție îl reprezintă hormonul de creștere extras din hipofize umane sau simiene (specificitate de specie). Se administrează 2—4 mg de 3 ori pe săptămînă, injecții intramusculare. Este eficient prin acțiunea de stimulare a anabolismului proteic și proliferarea cartilajului de creștere, fără a produce în același timp maturarea osoasă și fuziunea cartilajiilor epifizare. Creșterea în primul an este foarte bună, de 8—12 cm pe an. În anii următori, creșterea se menține, însă într-un ritm mai scăzut. Uneori apar anticorpi la somatotrop care diminuează efectul. Cu acest tratament se poate ajunge la o înălțime apropiată de normal. Tratamentul cu hormoni ai glandelor periferice : testosteronul și androgenii anabolizanți stimulează creșterea, dar în același timp produc maturare osoasă cu închiderea prematură a cartilajelor de creștere. Se administrează androgeni anabolizanți sau testosteron 1,5—2 mg/kg/corp și pe lună în mai multe prize (la ambele sexe). Se urmăresc semnele de sexualizare și prin radiografii, ale nucleilor de

Scanned with OKEN Scanner

osificare, pentru a evita o maturare osoasă înainte de corectarea distrofiei. Este un tratament mult mai puțin eficace decît cel cu somatotrop uman. Tiroida în doze mici 2—4 ctg/zi se utilizează în formele cu hipotiroidie în funcție de intensitatea insuficienței tiroidiene sau a toleranței individuale. La bolnavii cu un grad mai accentuat de insuficiență suprarenală este recomandabil să înceapă cu doze mai mici și să fie precedat de tratament cu corticoizi. În condiții de stress (intervenții operatorii, boli infecțioase, traumatisme) se administrează corticosteroizi. Tratamentul infantilismului sexual se începe numai după corectarea, pe cît posibil, a deficitului statural. Se administrează la băieți testosteron și la fete estrogeni și progesteronă. În viitorul apropiat, cînd vom dispune de cantități suficiente de somatotrop, *releasing-factor* (GRH), se va putea face probabil un tratament eficient în formele de nanism de origine hipotalamică.

Se recomandă încadrarea socială în profesii adecvate posibilităților lor biologice și gradului lor de eficiență, pe baza unei expertize competente cu multă înțelegere și cooperare, din partea familiei și a bolnavului.

Prognosticul vital depinde de gravitatea leziunii etiologice, mai sever în cel tumoral și post-meningo-encefalitic și de pluriinsuficiența adenohipofizară. Prognosticul distrofiei de creștere și al maturării sexuale depinde de precocitatea diagnosticului și a unei terapii hormonale substitutive eficiente.

5. Insuficiența hipofizară a adultului (Sindromul Sheehan-Simmonds, hipohipofizia tumorală)

Insuficiența globală hipofizară (panhipohipofizia) a adultului este caracterizată printr-un ansamblu de tulburări somatice, viscerale și endocrine, datorite insuficienței hormonilor glandulotropi adenohipofizari, provocată, la rîndul ei, de leziuni necrotice, hemoragice, inflamatorii sau tumorale hipofizare.

Semiologia insuficienței globale. Panhipopituitarismul. Debutul afecțiunii poate fi marcat de deficit sexual, de slăbirea în greutate, anemie, piele subțiată, palidă, albăstruie sau carotenică, reducerea țesutului adipos, astenie fizică și psihică. Pilozitatea pubo-axilară se rărește. Bolnavii au bradicardie și hipotensiune arterială pînă la colaps. Sînt frecvente inapetența și constipația, alternînd uneori cu tulburări dispeptice și colitice.

Simptome endocrine. Insuficiența ovariană feminină este precoce și constantă. Rărirea și reducerea fluxului menstrual (oligohipomenoreea) apoi amenoreea, hipotrofia vulvei și a uterului, depigmentarea mameloanelor și atrofia țesutului mamar și căderea părului pubo-axilar reprezintă ordinea de instalare a simptoamelor. În cazurile care apar după o naștere cu hemoragie și colaps, simptomul cel mai precoce este hipo sau agalactia. La bărbatul cu panhipopituitarism se constată reducerea potenței și a fertilității. Insuficiența tiroidiană se manifestă prin adinamie, somnolență, diminuarea memoriei, pielea uscată cu un grad de infiltrație a tegumentelor ; sînt scăzute metabolismul bazal,

Scanned with OKEN Scanner

iodemia și iodocaptarea tiroidiană. Bolnavul prezintă bradicardie și tegumente carotinoide, ca în mixedemul hipofizar. În cazurile cu insuficiență suprarenală dominantă, sînt mai accentuate astenia, hipotensiunea arterială, anemia, tulburările digestive și pierderea în greutate. Se realizează astfel tabloul clinic al insuficienței suprarenale fără melanodermie.

Simptome metabolice. Pe lîngă pierderea în greutate, bolnavii mai au : hipoglicemii cu stări de rău, lipotimii, sudori reci, senzații de gol epigastric. În formele grave, slăbirea se accentuează progresiv, inapetența este marcată, bolnavul poate pierde 10—30 kg în greutate, țesutul gras subcutan dispare predominent în jumătatea superioară a corpului, pielea este subțire, uscată, cutată cu aspect de îmbătrînire precoce. În final, bolnavul nu mai poate părăsi patul. Această formă clinică caracterizează caşexia hipotalamo-hipofizară, una din primele forme cunoscute de insuficiență hipofizară dar care reprezintă, de fapt, un stadiu final produs de asocierea și a unor leziuni și tulburări hipotalamice.

Examenele de laborator evidențiază anemia secundară, hipoglicemia, modificările E.K.G. de tip metabolic. Hormonal se constată scăderea ACTH-ului, FSH-ului și LH plasmatic, a iodemiei proteice și iodocaptării tiroidiene, a gonadotrofinelor și estrogenilor urinari, a 17 cetosteroizilor și 17 OH corticosteroizilor plasmatici, confirmînd insuficiența hipofizară globală. În insuficiențele parțiale se constată deficite numai pe un ax glandulotropic : hipofizo-gonadic, hipofizo-tiroidian etc. Teste dinamice de stimulare la ACTH, TSH etc. precizează patogenia hipofizară a insuficienței endocrine, iar teste la „*Releasing hormoni*", vasopresină, metopiron, pot fi utilizate în testarea rezervelor de hormoni glandulotropi hipofizari.

După etiopatogenie se disting următoarele forme : a) hipohipofizia *postpartum* (Sindrom Sheehan). Apare de obicei la multipare, după un travaliu prelungit cu hemoragii severe și colaps, care produc leziuni vasculonecrotice în adenohipofiză cu fibroscleroză ulterioară. Nașterea cu hemoragie și colaps, agalactia, amenoreea secundară *post partum*, slăbirea și anemia, ca și căderea progresivă a părului sexual reprezintă tabloul clinic al sindromului Sheehan. b) Hipohipofizia *tumorală* este produsă de tumori hipofizare (adenoame cromofobe, craniofaringiome, adenocarcinoame) nesecretante sau tumori extrahipofizare. Insuficiența hipofizară este mai frustă și lent progresivă, de la insuficiența sexuală secundară pînă la insuficiența globală. Uneori are aspectul sindromului adipozogenital. La simptomatologia endocrinometabolică de insuficiență hipofizară se adaugă și sindromul tumoral (fig. 9.13). c) *Alte forme* : postmeningoencefalică, luetică, prin abcese hipofizare, tumori cerebrale cu extensie hipofizară, traumatisme craniene cu hemoragii hipotalamohipofizare etc. După predominența simptoamelor insuficiența hipofizară poate avea forme : cu hipoglicemii severe, cu mixedem hipofizar, cu tulburări neuropsihice (psihoze, parkinsonism etc.), cu anemie, cu diabet insipid etc. Se mai pot întîlni forme parțiale și fruste numai cu insuficiență gonadică sau forme globale panhipohipofizare cu tabloul complet mai sus descris, ca și forma caşectică (Simmonds) hipotalamohipofizară și cea comatoasă. Evoluția insuficienței hipofizare este variată după forma clinică

Scanned with OKEN Scanner

și etiopatogenică. În cazurile cu evoluție rapidă acută, globală, prognosticul este nefavorabil. Bolnavii termină în colaps, în come, prin infecții acute intercurente, prin insuficiență cardiacă, prin caşexie ireversibilă. Formele cu evoluție lentă au prognostic mai bun. În aceste cazuri, terapia de substituție hormonală permanentă și corectă, în special cu corticoterapie, prelungește viața bolnavului.

Etiopatogenia. Insuficiența hipofizară a adultului este produsă prin leziuni ale adenohipofizei de origine : necrotică, hemoragică *post partum,* prin sclerofibroză postinflamatorie și posthemoragică sau prin tumori. Distrugerea adenohipofizei determină, la rîndul ei, insuficiența parțială sau totală a hormonilor glandulotropi, în primul rînd a gonadotropilor (de aici precocitatea și predominența insuficienței sexuale), ulterior a hormonului tireotrop și în final a corticotropului. Simptoamele nutriționale, metabolice și somatoviscerale se datorează deficitului hormonilor periferici gonadici, tiroidieni și suprarenali. Dacă leziunile necrotice, hemoragice sau tumorale s-au extins și în hipotalamus la centri metabolici și ai apetitului, apare anorexia și caşexia.

Diagnostic. În formele hipofizare pure, fără caşexie, diagnosticul diferențial trebuie să clarifice originea insuficenței endocrine primitiv periferică (gonadică, tiroidiană, suprarenală) sau secundară unei insuficiențe hipofizare. Scăderea gonadotrofinelor urinare, testele dinamice pozitive de stimulare la gonadotrofină, la tireotrop, la corticotrop (ACTH), indicația anamnestică a nașterilor cu hemoragii ca în forma Sheehan, sau cu simptoame tumorale în cele de origine tumorală precizează diagnosticul de insuficiență hipofizară. În formele caşectice, diagnosticul trebuie făcut cu anorexia mintală și cu caşexiile de origine canceroasă, tuberculoasă etc. Prezența simptoamelor de insuficiență gonadotirosuprarenală, ca și investigațiile hormonale precizează diagnosticul acestor forme.

Profilaxie și tratament. În sindromul Sheehan *post partum* dau bune rezultate măsurile profilactice. Supravegherea nașterilor, evitarea și combaterea hemoragiilor, a travaliului prelungit, a colapsului, poate împiedica formarea leziunilor vasculo-necrotice în hipofiză. Un diagnostic precoce și un tratament adecvat efectuat și în celelalte forme clinice și patogenice de insuficiență hipofizară pot preveni evoluția unei insuficiențe hipofizare parțiale spre una globală. Tratamentul trebuie adecvat fiecărei forme clinice. În formele ușoare, parțiale, cu insuficiență numai gonadotropă, tratamentul cu gonadotrofine și cicluri hormonale lunare estrogeno-progesteronice la femei, sau testosteronice la bărbat, dau bune rezultate. Bolnavii trebuie supravegheați în permanență pentru a sesiza eventuala apariție și a semnelor de insuficiență corticotropă și tirotropă. În formele de insuficiență hipofizară globală, prognosticul defavorabil este impus de insuficiența corticosuprarenală care trebuie combătută prin tratamentul de substituție cu cortizon sau hidrocortizon 25—50 mg pe zi sau corticoizi de sinteză ca prednisonul (5—15 mg pe zi), după caz, și uneori și prin administrarea periodică a ACTH. După echilibrarea suprarenală, la corticoterapie se pot adăuga și hormoni sexuali anabolizanți (androgeni și estrogeni), iar în formele cu predominență mixedematoasă extract tiroidian sau hormoni tiroidieni în doze mici, cu prudență și cu tatonarea toleranței. La tratamentul de substituție hormonal este indi-

Scanned with OKEN Scanner

cată asocierea de vitamine C, B și cu un regim bogat în proteine și hidrocarbonate. În formele cu inapetență, cu cașexie este indicată administrarea de proteine, perfuzate în ser glucozat și clorurat, vitamine și hidrocortizon administrat intravenos. În hipohipofizia tumorală, tratamentului medical i se asociază tratamentul antitumoral (vezi Capitolul II.3).

6. Macrosomia hipofizară (Gigantismul și acromegalia)

Gigantismul și acromegalia sînt boli endocrine provocate de hiperfuncția hipofizară somatotropă, determinată la rîndul ei de obicei de un adenom eozinofil sau mixt hipersecretant de somatotrop. Gigantismul, caracterizat prin predominența creșterii în lungime, apare cînd boala începe înainte de pubertate, iar acromegalia, caracterizată prin creșterea în grosime, cînd apare după pubertate și la adult.

Gigantismul

Semiologie. Debutul în copilărie, dar mai frecvent prepuberal, este marcat de simptoame somatoviscerale, endocrine, neurologice și psihice. *Sindromul somatovisceral:* corpul este alungit exagerat depășind cu peste 25% talia normală, în general peste 200—210 cm. Alungirea se produce în toate segmentele scheletului cu predominența însă a trunchiului și a membrelor inferioare, cu disproporție între lungimea și grosimea corpului și deformări scheletice: cifoze, scolioze, genu valgum etc. Tegumentele sînt îngroșate. În cazurile de gigantism sever se observă și tulburări de tip visceromegalic: cardiomegalie, gastromegalie, megacolon etc. Gigantul prezintă numeroase tulburări funcționale, viscerale, ca: dispepsii și constipații, aritmii cardiace, emfizeme pulmonare etc.

Sindromul endocrin. Tulburările sexuale sînt frecvente și caracterizate prin infantilism și imaturitate sexuală. În unele cazuri se asociază infantilismului un grad de obezitate sau, ca o complicație tardivă în formele severe, diabetul zaharat. Giganții au imaturitate psihică, intelect submediocru, puerilism, psihoze de tip maniacal, obsesii sau melancolii. Cefaleile sînt frecvente și, alături de alte tulburări neurooftalmice, se datoresc expansiunii endocriniene a tumorii (v. Sindromul tumoral hipofizar).

Forme clinice și evolutive. Gigantoacromegalia reprezintă o formă de hiperhipofizie apărută de obicei la pubertate și continuată după 18—20 de ani. La creșterea exagerată în lungime se adaugă din această cauză și hipertrofia în grosime (acromegalică) a extremităților. Evoluția este cronică, lentă, dar cu o durată de viață redusă. Bolnavii depășesc rareori a treia decadă de vîrstă. Infecțiile acute intercurente, tuberculoza, cașexia hipofizară coma diabetică și sindromul de hipertensiune intracraniană tumorală reprezintă cauzele mai frecvente de moarte.

Etiopatogenie. Gigantismul este cauzat de o tumoră benignă (adenom hipofizar) hipersecretant de hormon somatotrop și mai rar de o hiperplazie. Hipersecreția de somatotrop înainte de închiderea cartilagiilor de creștere înainte de pubertate, explică patogenic creșterea exagerată în lungime a scheletului.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic și tratament. Diagnosticul diferențial este de efectuat cu macrosomia epifizară și mai ales cu gigantoidismele constituționale, familiale sau funcționale din unele pubertăți perturbate sau postencefalitice. Aspectul caracteristic somatic cu talie de peste 210—220 cm, hipertrofia tegumentelor, prognatism, extremități îngroșate precum și creșterile fosforemiei, fosfatazei serice alcaline, a hormonului de creștere dozat seric și șa turcească radiologic mărită de tip tumoral precizează diagnosticul. Tratamentul este asemănător cu al acromegaliei.

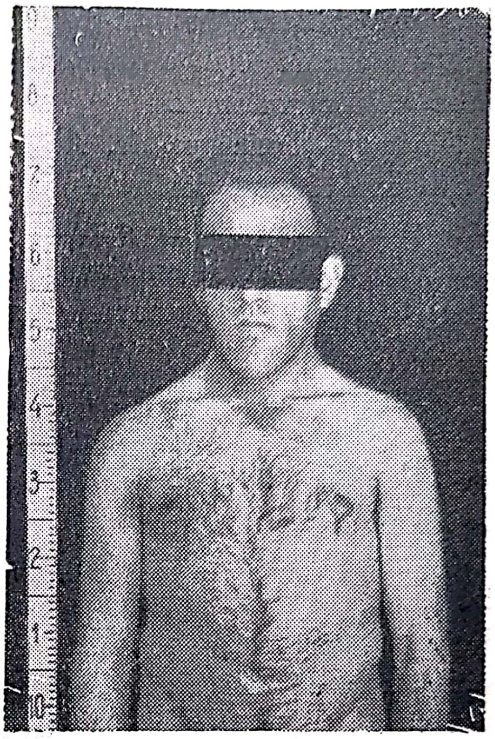


Fig. 19. Acromegalie (Colecția D. Ioanițiu).

Acromegalia

Sindromul somatovisceral (fig. 19). Debutul bolii este de obicei, insidios, cu dureri articulare pseudoreumatice, dureri osoase, cefalee asociate cu astenie, labilitate emoțională, acroparestezii, hipersudorație etc. Ulterior apare hipertrofia extremităților, bolnavul schimbă numărul la pantofi, la mănuși și chiar la pălărie. Se constată îngroșarea oaselor scurte și lungi, degetele sînt îngroșate mai ales la extremități (radiologic : falange în bețe de tobă), tibia este îngroșată, coastele lățite, apar deformări ale coloanei de tip cifo-scoliotic. Țesuturile moi sînt îngroșate. La față apare prognatismul (proiecția mandibulei înainte), prin creșterea în lungime a ramurii ascendente mandibulare, singurul os care la adult nu este complet osificat, ceea ce duce la un aspect caracteristic al feței. Proeminențele malare, bosele frontale și occipitale sînt, de asemenea, hipertrofiate. Nasul este lățit și îngroșat, buzele groase, tegumentele capului îngroșate prezintă cute transversale mai ales frontal și occipital *(cutis girata)*. Limba se hipertrofiază (macroglosie). Arcada dentară se mărește, alveolele se depărtează (diasteme). Protezele dentare se mobilizează (semnul protezei), iar dinții prezintă o mobilitate crescută cu expulzii și grade accentuate de edentații. Constipația este frecventă ca și unele dispepsii, iar radiologic se constată : gastromegalie, megadolicocolon și unele tulburări de tranzit și secreție. Acromegalii acuză dispnee de efort, au frecvent bradicardie și hipertensiune arterială. În formele severe, cu evoluție îndelungată, apar cardiomegalia și uneori dilatația aortică, cardiapatia ischemică și insuficiența cardiacă.

Sindromul endocrin. Patologia gonadică este cea mai frecvent asociată. La femei amenoreea, adesea cu galactoreie, poate constitui unul din simptoamele de debut ale bolii, iar la bărbat diminuarea potenței sexuale. În unele cazuri se mai asociază și alte tulburări glandulare : hipo sau mai rar hipertiroidismul, hipertricoze sau insuficiențe suprarenale etc.

Scanned with OKEN Scanner

Diabetul zaharat în acromegalie este o complicaţie apărută în aproape 1/4 din cazuri după o durată de evoluţie a bolii de cel puţin 3 ani. Este ades insulinorezistent.

Sindromul neuropsihic. Apar numeroase tulburări nevrotice, instabilitate emoţională, perioade de hiperexcitabilitate alternînd cu apatie şi melancolie produse de conştiinţa dismorfismului de care suferă şi tulburările metabolice cerebrale. Acestor simptoame neurologice şi psihice li se adaugă şi simptoamele neurologice ale sindromului tumoral hipofizar.

Examene de laborator. Biochimic se constată : hiperfosforemie, hiperfosfatazemie, toleranţă la glucoză scăzută, hiperhidroxiprolinurie. Hormonal : STH crescut peste 10—20 ng, (cazuri pînă la 300 ng) pe ml plasmă.

Forme chimice. Evoluţie. După evoluţie : forme cronice cu evoluţie lentă cu perioade de stagnare şi forme cu debut acut zgomotos şi evoluţie rapidă în cîteva luni. În formele cu evoluţie acută moartea se produce în comă sau hemoragii cerebrale din cauza edemului cerebral provocat de hipertensiunea intracraniană. Se mai poate produce prin : acidoză diabetică, complicaţii cardiace (infarct, sincopă), infecţii intercurente. În formele cu evoluţie cronică cu viabilitate de 10 —25 de ani, complicaţiile viscerale sau metabolice apar evolutiv (diabet, hipertensiune, cord ischemic etc.), terminînd prin caşexie finală panhipohipofizară sau afecţiuni intercurente.

Etiopatogenia. Acromegalia este cauzată de obicei de o tumoră adenohipofizară (adenom), hipersecretantă de somatotrop. Boala apare la adult cînd majoritatea oaselor au cartilagiile de creştere închise, somatotropul stimulînd ţesutul cu proprietăţi osteogenice restante (periostul). Se explică astfel hipertrofia oaselor în grosime. Hipersomatotropismul prin acţiunea anabolizantă proteică şi stimularea multiplicării celulare este responsabil şi de hipertrofia viscerelor, îngroşarea tegumentelor, iar prin acţiunea antiinsulinică şi proglucagonică hiperglicemiantă a STH-ului în exces se explică diabetul. Tulburările neurologice, oftalmice şi radiologice incluse în sindromul tumoral se explică prin dezvoltarea adenomului în loja hipofizară, extensia lui în cavitatea craniană şi compresiunea pe structurile nervoase şi învecinate.

Diagnosticul. Acesta este uşor de stabilit în perioada de stare dar, deşi este mai dificil, pentru bolnav este mai important să fie stabilit în perioada de debut a bolii. Diagnosticul se va baza pe semnele de început ale acromegaliei şi se diferenţiază în special de reumatismul deformant, boala Paget şi alte osteoartropatii deformante. Examenul radiologic şelar este patognomonic şi cel mai important. Fosforemia şi fosfatazemia crescute, toleranţa la glucoză scăzută, hiperhidroxiprolinuria

Scanned with OKEN Scanner

susţin diagnosticul. Creşterea somatotropului seric dozat radioimunologic (peste 20—30 nanograme/ml ser) reprezintă dovada diagnostică cea mai fidelă.

Tratamentul. Tratamentul etiopatogenic al acromegaliei şi gigantismului tumoral îl reprezintă hipofizectomia prin roentggeenterapie, izotopi sau chirurgicală, după stadiul evolutiv al afecţiunii, şi anume : în tumori intrahipofizare — roentggeenterapia ; în formele cu complicaţii funcţionale, endocrine, metabolice — hipofizioliza izotopică ; în cele cu extensie endocraniană — intervenţie neurochirurgicală pe cale frontală sau transnazală.

Dieta hipoglucidică este importantă pentru prevenirea complicaţiei diabetice care odată instalată trebuie tratată cu sulfamide hipoglicemiante sau insulină. Terapia cu hormoni sexoizi şi vitamine din grupul B este la fel de indicată ca şi corticoterapia la cei hipofizectomizaţi. Capacitatea de muncă şi efort este redusă.

Bibliografie

1. Albeaux-Fernet şi colab., *L'année endocrinologique*, XX—XXIV, 1969—1973.
2. Astwood, B. E., Cassidy, C. E., *Clinical Endocrinology*, II, Ed. Grune a. Stratton, 1968.
3. Daughaday, H. W., În *Textbook of Endocrinology, Wiliams H. R.*, Ed. Saunders, 1968.
4. Di George M. Angelo, *The endocrine system.* În : *Textbook of Pediatrics*, Wenerson, Ed. Saunders, 1964.
5. Milcu, Şt. M. şi colab., *Endocrinologia clinică*, Bucureşti, Editura medicală, 1967.
6. Milcu, Şt. M., *Terapeutica bolilor endocrine*, Bucureşti, Editura medicală, 1967.
7. Parhon, C. I., *Opere alese*, vol. 4, Bucureşti, Editura Academiei, 1961.
8. Paschis E. K., Rakoff E. B., Cantarrow A., *Clinical Endocrinology*, Harper, a. Row, N—Y, 1967.
9. Prader, A. În : *Manualul de pediatrie* (sub red. lui G. Fanconi şi Wallgreen), v. cap. *Patologia creşterii*, Bucureşti, Editura medicală, 1965.
10. *Radioisotopes in medicine.* Ed. Hnys R. L., Groswitz F. H. and s. v. U. S. Atomic Energy Commision, 1968.
11. * * * „Revue du Practicien". *Insuffisances antéhypophysaires.* 1967, 28, „Endocrinologie", 1968, 6 ; „Endocrinologie", 1973, 23.
12. Tepperman, J., *Physiologie endocrine et metabolique.* Paris, Masson, 1969.
13. Wilkins, L., *The Diagnosis and treatment of Endocrine disorders in childhood and adolescence*, Ed. Ch. Thomas, 1966.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul III

PATOLOGIA PINEALEI (EPIFIZA)

1. Morfologie, fiziologie şi fiziopatologie

Pineala sau epifiza este situată în partea supero-posterioară a peretelui ventriculului trei, în directă legătură cu epitalamusul, prin doi pedunculi (tractul epitalamo-epifizar superior şi inferior). Este formată din celule epiteliale specifice denumite pinealocite cu o aşezare difuză, foliculară sau lobulară, variabilă după specie şi vîrstă şi din formaţii interstiţiale : nevroglie, fibroblaşti, plasmocite, capilare, reticul, granule fosfocalcice şi pigmentare.

Multă vreme pineala a fost considerată ca un organ rudimentar fără funcţii endocrine. Cercetările întreprinse în ultimele trei decenii au impus-o ca o glandă neurocrină, care intervine prin fotorecepţie în bioritmurile endocrine circadiene şi sezoniere, în controlul gonadotropilor hipofizari şi al ritmurilor sezoniere de reproducere. Nu sînt suficient cunoscute modul cum sînt realizate aceste funcţii decisive în adaptarea animalelor şi în perfecţionarea speciei. O serie de date susţin realizarea prin modificarea metabolismelor. Intervenţia pinealei în metabolismul glucidic, lipidic, proteic şi mineral, precum şi scăderea excitabilităţii sistemului nervos demonstrează, prin izolarea unei substanţe hipoglicemiante (pinealina extrasă din epifiză de bovine de Ioana Milcu şi col., 1951), în acelaşi timp cu acţiuni lipolitice şi proteopexia, susţin acest punct de vedere.

S-a reuşit, de asemenea, izolarea unui hormon cu acţiuni complexe şi insuficient clarificate, melatonina, care este sintetizată din triptofan.

Inhibiţia gonadelor a fost prima funcţie atribuită pinealei. C.I. Parhon şi elevii săi au fost printre primii care au susţinut această intervenţie, integrînd-o în ansamblul funcţiilor endocrine ale epifizei (1934).

În prezent se consideră că melatonina ar fi un inhibitor al FSH şi LH prin blocarea factorilor corespunzători hipotalamici de secreţie (*releasing* factorii FSH şi LH). Dar cercetările şcolii româneşti de endocrinologie atribuie acest rol şi unui polypeptid izolat din epifiză (Androhalona izolată de Şt. M. Milcu şi col. 1955), a cărei eliminare urinară la copii este în curs de investigare.

Caracterul neuroendrocrin al pinealei este demonstrat de rolul inhibitor pe care îl are lumina şi de rolul stimulator pe care-l are întunericul, asupra tonusului ei funcţional, realizat prin releul retină → nerv optic → ganglionul cervical superior → pineală.

În fiziopatologia experimentală a pinealei s-a realizat sindromul de apinealism prin extirpare şi de hiperpinealism prin administrarea hormonilor pineali şi a extractelor protidice.

După extirparea pinealei la şobolanul adult apare un sindrom paradiabetic caracterizat prin : hiperglicemie, glicozurie moderată şi scăderea toleranţei la glucide (Ioana Milcu, Lidia Nanu şi colab.). La animalele impubere se produce o accelerare a maturităţii sexuale (Marcela Pitiş şi colab.).

Scanned with OKEN Scanner

Prin administrarea de hormoni și extracte pineale se obțin sindroame experimentale distincte după caracterul lor fiziologic și farmacodinamic ; un sindrom metabolic de tip insular după pinealină ; frenarea maturității sexuale și a tonusului sexual după androhalonă și melatonină (discutabil) ș.a.

2. Bolile pinealei

În comparație cu morfologia și fiziologia pinealei, cunoștințele noastre referitoare la patologia ei sînt modeste și discutabile. Sindroamele clinice de hipo- și hiperpinealism nu sînt clar constituite și nu sînt recunoscute de majoritatea autorilor.

Macrogenitosomia precoce pineală (P e l l i z z i) este caracterizat prin hipertensiune și compresiune tumorală intracraniană, hipertrofie staturală și maturație sexuală precoce. Boala începe insiduos cu manifestări neurologice sau de distrofie somato-sexuală. Apare cel mai frecvent la băieții sub vîrsta de 10 ani. Maturația precoce sexuală se manifestă prin dezvoltarea de tip puberoadult a testiculului și penisului, erecții insolite, impulsuri sexuale, masturbație și tentație de raporturi sexuale. Eliminarea urinară a foliculo-stimulinei hipofizare (FSH) este crescută. Sindromul evoluează spre exitus în 1—2 ani datorită complicațiilor cerebrale. Sindromul este provocat de tumori distructive ale pinealei : teratome, gliome ș.a., care invadează în același timp ventriculul trei.

Componenta endocrină a sindromului se datorește dispariției secreției inhibitorii gonadice a pinealei, iar cea neurologică, tumorii. Patogenia este deci neuroendocrină.

Tratamentul simptomatic se reduce la combaterea hipertensiunii intracraniene și a excitabilității renale. Tratamentul chirurgical este paliativ cu un procent de cel puțin 75% mortalitate.

Sindromul hiperpineal este rar diagnosticabil în clinică, cu excepția purtătorilor de pinealome (tumori hiperplazice formate din pinealocite). După C. I. Parhon sindromul este caracterizat prin întîrzierea sau absența pubertății, creșterea somatică prelungită, microgenitalism și adipozitate. În cazurile cu pinealom apar și semnele neurologice ale tumorilor intracraniene.

S-ar putea diferenția o formă clinică predominent eunucoidă și o alta adipoasă. În stadii tardive ale sindromului pot apărea cașecsii.

În patogenia sindromului intervine excesul de hormoni antiandrogeni secretați de pineala hiperplazică, care acționează asupra nucleilor hipotalamici stimulați ai gonadotropilor hipofizari (*releasing factors*).

În cazurile tumorilor, prognosticul este sever, iar tratamentul paliativ. În cazurile fără tumori se tratează cu gonadotropi corionici și testosteron în rezorbție lentă pînă la obținerea maturației sexuale.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. Parhon, C. I., *L'épiphyse au point de vue endocrinologique.* „Bull. Mem, Soc. Endocr.", 4, 7—8, 348, 1938.
2. Parhon, C. I., *Le rôle de l'épiphyse dans les phénomènes métaboliques.* „Revue générale", Medicina română, 1, 3—4, 1948.
3. Parhon, C. I., *Biologia vîrstelor.* București, Editura Academiei, 1955.
4. Milcu, Șt. M., *Epifiza, glandă endocrină.* București, Editura Academiei, 1957.
5. Milcu, Șt. M., *The effect of pinealectomy on plasma insulin in rats.* The Ciba Foundation Symp. „The pineal gland", 30 Iun.—30 Iul., rezum., p. 32, 1970.
6. Milcu, Ioana, Chivu, Viorica, Nanu, Lidia, Marcian, Rodica, *Contribuții la farmacodinamia fracțiunii hipoglicemiante a epifizei.* București, Editura Academiei, 5, 3, 561, 1955.
7. Milcu, Ioana, Nanu, Lidia, Marcian, Rodica, Ionescu, V., Milcu, Șt. M., *Influence of the pineal gland on nitrogen metabolism.* „Excepta medie, Third Intern. Congress of Endocrinology", Mexico, 30 VI-5 VII 1968.

Capitolul IV

PATOLOGIA TIROIDEI

1. Morfofiziologia și fiziopatologia tiroidei

Glanda tiroidă este alcătuită din doi lobi situați de fiecare parte a traheei, uniți printr-un istm pretraheal. Dimensiunile tiroidei variază cu sexul, vîrsta, situația geografică, starea psihologică, antecedente patologice etc. Este cuprinsă într-o capsulă fibroasă care pătrunde în interiorul parenhimului glandular, divizîndu-l în lobuli, fiecare conținînd 30—40 de foliculi. Unitatea funcțională este reprezentată de folicul. Irigația sanguină provine din arterele tiroidiene. Inervația secretoare este parasimpatică, de tip colinergic, iar vasomotricitatea este controlată de fibrele ortosimpatice adrenergice ale trunchiului laterovertebral cervical.

Sinteza și secreția hormonilor tiroidieni (fig. 20). Se consideră că biosinteza hormonilor tiroidieni se desfășoară în trei etape : 1) transportul activ al iodurii în glanda tiroidă ; 2) oxidarea iodurii și iodarea tirozinei cu formarea de iodotirozine — hormoni inactivi ; 3) formarea iodotironinelor : T4 și T3 — hormonii activi. Eliberarea hormonilor implică alte

Scanned with OKEN Scanner

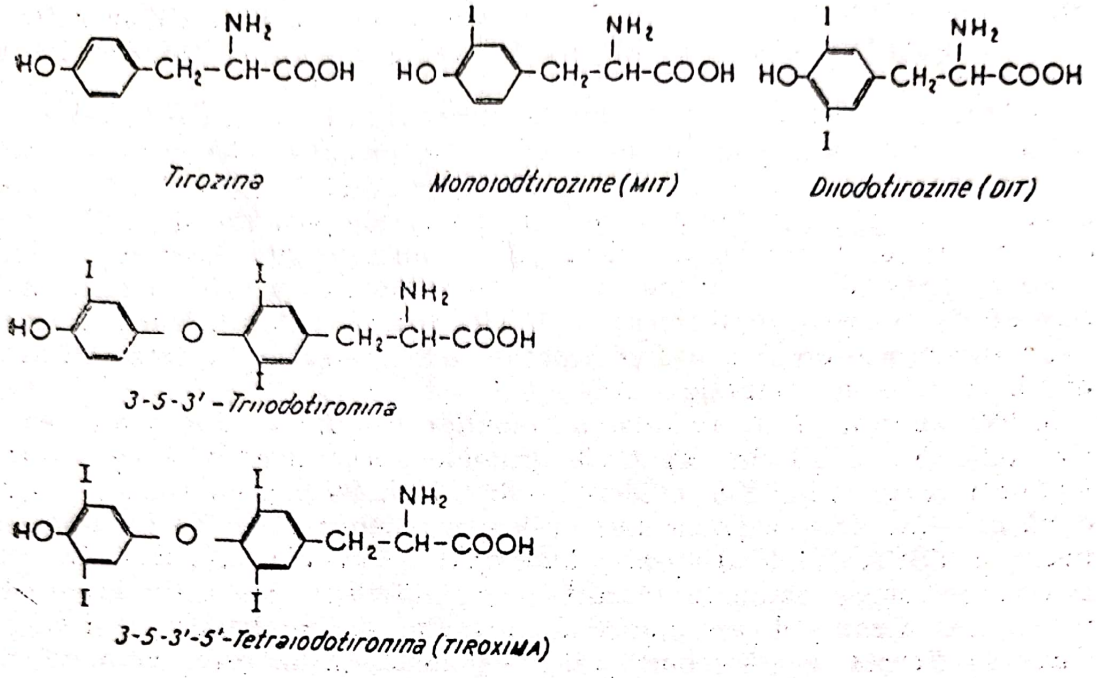


Fig. 20. Hormonii tiroidieni și precursorii.

două grupuri de reacții ; 4) hidrolizarea tiroglobulinei de către proteze și peptidazele tiroidiene, eliberînd aminoacizi izolați liberi ; 5) trecerea iodotironinelor în circulație.

1. Tiroida captează și concentrează iodul sub formă anorganică de iodură disociabilă. Locul precis în care se desfășoară mecanismul de concentrare a iodurii în tiroidă este încă neclasificat. Măsurători directe arată că în interiorul celulei tiroidiene se menține un potențial electric negativ, privind atît țesutul interstițial, cît și lumenul folicular. Se presupune că iodura este transportată activ în interiorul celulei cu acest potențial negativ.

2. *Oxidarea iodurii și iodarea organică.* Ulterior transportului său în interiorul tiroidei, iodura suferă o serie de reacții care, în ultimă instanță, duc la formarea hormonilor tiroidieni activi. Prima din aceste reacții este oxidarea iodurii, transformîndu-se în iod molecular. Aceasta este legat imediat de tirozină, formînd monoiodtirozină (MIT) și diiodotirozină (DIT). Mecanismul biochimic prin care se produce sinteza iodotirozinelor nu este clarificat pînă în prezent. Un argument indirect că oxidarea iodurii este mediată enzimatic ar fi faptul că s-a pus în evidență o iodo-peroxidază în țesutul tiroidian. S-au obținut dovezi că hidrogen-peroxidul este substratul peroxidazei tiroidiene. Se sugerează că hidrogen-peroxidul se produce prin autooxidarea enzimelor, acționînd probabil ca DPNH și TPNH oxidaze.

3. Formarea iodotironinelor este un proces care se realizează prin cuplarea iodotirozinelor. Din condensarea a două molecule de DIT rezultă, cu eliberarea unei molecule de alanină, o moleculă de tiroxină (T4) ; din condensarea unei molecule de MIT cu o moleculă de DIT rezultă triiodotironina (T3). Este de asemenea incert dacă există o enzimă tiroidiană

Scanned with OKEN Scanner

care participă la acest proces de cuplare, totuși se pare că ar reflecta acțiunea unei peroxidaze tiroidiene, deoarece este inhibat de agenți antitiroidieni.

4. *Stocarea și eliberarea hormonilor.* Tiroida este unică prin capacitatea ei de depozitare a hormonilor pe care-i produce, element cu o deosebită valoare homeostatică. Se consideră cert faptul că T4 și T3 pătrund în circulație prin sciziune proteolitică. O serie de proteaze și peptidaze se află în interiorul glandei, activitatea lor fiind intensificată prin administrare de TSH. Mecanismul descărcării hormonale s-a clarificat prin studii recente de histochimie și microscopie electronică. Iodotironinele eliberate printr-un proces de hidroliză efectuat de acid-proteaza din lizozomii tiroidieni, pătrund în circulație.

5. *Transportul și degradarea hormonilor tiroidieni.* După intrarea în circulație, T4 și T3 sînt legați de proteine plasmatice specifice printr-o legătură reversibilă. S-a evidențiat faptul că în plasma umană există două proteine de asociere a hormonilor tiroidieni : TBG (T4-*binding-globulin* și TBPA (T4-*binding-prealbumin).* Este evident că, deși în concentrație foarte scăzută în plasmă, hormonul liber este activ la nivelul țesuturilor și este cel care induce atît acțiunea sa metabolică, cît și degradarea sa. Forma legată a hormonilor acționează ca un rezervor metabolic inert. S-a demonstrat că există țesuturi în care concentrația medie a T4 este foarte mare, urmată de o scădere rapidă (ficat, rinichi, stomac, ovare, suprarenale, pulmon) și altele în care concentrarea se face lent (intestin, piele, mușchi scheletici). Ficatul are capacitatea cea mai mare de concentrare a hormonilor izolați. Ritmul de metabolizare este mult mai rapid pentru T3 decît pentru T4. Degradarea hormonilor tiroidieni se realizează la nivelul ficatului și rinichiului, asigurînd reglarea plasmatică a hormonilor circulanți. Transformările biochimice ale hormonilor tiroidieni la nivelul celulei hepatice sînt : deiodarea, dezaminarea și conjugarea cu acid glucuronic sau acid sulfuric. Produșii de metabolizare a hormonilor tiroidieni sînt excretați în intestin prin căile biliare. Excreția în fecale a T3 este mai mică decît a T4. Cea mai mare parte a T4 găsită în fecale derivă din hidroliza, prin bacteriile intestinale, a glucuronizilor hormonului.

Lucrări recente consideră celulele inter sau parafoliculare tiroidiene ca sediu de origine al calcitoninei — *tirocalcitonină* — hormon cu efect antagonist al parathormonului, locul de acțiune fiind osul.

Reglarea funcției tiroidiene. Tiroida participă împreună cu hipotalamusul și hipofiza într-o schemă clasică de control tip *feed-back.* Reglatorul major al stării anatomice și fiziologice a glandei tiroide este TSH-ul *(thyroid-stimulating hormon).* Stimularea TSH-ului se produce prin scăderea sintezei și secreției de hormoni tiroidieni. Secreția de TSH este indusă de TRH *(thyrotropin releasing hormon),* care stimulează nivelul mecanismului hipofizar.

Efectele hormonilor tiroidieni asupra proceselor metabolice.

1) *Efect stimulator calorigen* — reflectat prin consum crescut de oxigen.

2) *Efectele asupra metabolismului proteic* — de stimulare a sintezei de proteine depinde de starea metabolică a organismului receptor cît și de nivelul hormonal. La șobolani tiroidectomizați, doze moderate de T4

Scanned with OKEN Scanner

cresc sinteza de proteine şi scad secreţia de azot ; doze mari inhibă sinteza proteinelor şi creşte concentraţia de aminoacizi liberi în plasmă, ficat şi muşchi.

3) *Efectele asupra metabolismului glucidic* — reglează acţiunea glicogenolitică şi hiperglicemică a epinefrinei ; cresc degradarea insulinei.

4) *Efectele asupra metabolismului lipidic* — acţionează asupra sintezei de colesterol în stadiul de conversiune a hidroximetilglutaril — Co A în mevalonat, probabil prin reglarea sintezei enzimei interesată în acest transfer. Efectul se limitează la folosirea ATP-ului în formarea coenzimei A. Hormonii tiroidieni afectează de asemenea degradarea lipidelor şi creşte excreţia de colesterol ; împreună cu alţi hormoni reglează mobilizarea acizilor graşi liberi din ţesutul adipos ; sînt necesari unui răspuns lipolitic optim la STH.

5) *Efectele asupra metabolismului vitaminic* — cresc necesitatea de coenzime şi a vitaminelor din care derivă. În tiroxină, conversiunea unor vitamine hidrosolubile în coenzime este tulburată, probabil printr-un transfer energetic defectuos. Astfel, forforilarea piridoxinei în piridoxal-5-fosfat (codecarboxilaza) şi sinteza piridin-nucleotizilor (DPN şi TPN) din nicotinamidă este tulburată la animalele hipertiroidizate. Metabolismul vitaminelor liposolubile este şi el influenţat de hormoni tiroidieni, necesari în sinteza vitaminei A din caroten şi pentru conversiunea ei în pigmentul necesar adaptării întuneric-retinenă. Vitaminele D şi E sînt şi ele deficitare în tirotoxicoză.

6) *Acţiunea asupra creşterii.* Hormonii tiroidieni sînt absolut necesari pentru o dezvoltare staturală normală (vezi cap. *Fiziologia creşterii).*

Relaţia între tiroidă şi gonade este sugerată de frecvenţa mult mai mare a patologiei tiroidiene la femei, în special în perioada pubertăţii, sarcinii şi menopauzei. Estrogenii cresc capacitatea de legare a T4 şi ridică nivelul PBI-ului, în timp ce androgenii scad capacitatea de legare a TBG-ului şi scad PBI-ul. Sarcina modifică sub toate aspectele funcţia tiroidiană : creştere de volum, creşterea captării, creşterea PBI.

Relaţia între tiroidă şi suprarenale. ACTH-ul ca şi hormonii CSR scad captarea tiroidiană — probabil prin inhibarea TSH-ului. Cercetări recente sugerează că biosinteza hormonilor tiroidieni este inhibată de cortizonă ; alte cercetări demonstrează că tot cortizona produce o redistribuire a T4 între spaţiul vascular şi extravascular. *Catecolaminele.* Epinefrina creşte BMR (raţia bazală metabolică) la eutiroidieni şi în special în tirotoxicoză. Există o interacţiune sinergică între hormonii tiroidieni şi catecolamine — mecanismul prin care acţionează este neclarificat. Catecolaminele şi majoritatea metaboliţilor lor — în plasmă şi urină — sînt normale în tirotoxicoză. Acest fapt sugerează că interacţiunea sinergică se realizează la nivelul organului ţintă, prin acţiunea primitivă a hormonilor tiroidieni în exces.

2. Investigarea funcţiei tiroidiene

Metabolismul bazal. Prin metabolism bazal (metabolism de repaus şi post) se înţelege cantitatea de căldură formată la un minimum de procese metabolice şi suficientă pentru menţinerea funcţiilor vitale normale ale

Scanned with OKEN Scanner

organismului (K n i p p i n g). Pentru determinarea metabolismului bazal trebuie respectate o serie de condiţii care urmăresc eliminarea cheltuielilor de energie variabile. Astfel, bolnavul trebuie să fie în repaus absolut o oră (pentru eliminarea cheltuielilor activităţii musculare), să fie nealimentat de 12 ore (eliminarea cheltuielilor activităţii digestive). De asemenea, se recomandă nealimentaţie proteică de 24 de ore (eliminarea acţiunii dinamice specifice a proteinelor) şi crearea climatului de neutralitate termică 15—18 grade, cînd subiectul este îmbrăcat şi 25—30 grade cînd subiectul este dezbrăcat (se elimină cheltuielile energetice pentru menţinerea temperaturii constante). Metoda se bazează pe determinarea consumului de oxigen pe o unitate de timp, datele reducîndu-se la 0 grade la presiunea de 760 mmHg, raportîndu-se la sex şi suprafaţa corporală. Aparatul cel mai frecvent folosit este cel cu circuit închis Krogh. Metabolismul prezintă variaţii în condiţii fiziologice legate de vîrstă, sex, condiţii de viaţă, stări fiziologice (graviditate, climax) şi-n raport de temperatura mediului. Valorile normale ale metabolismului bazal se situează între +5% şi +15%. Patologic, este crescut în : hipertiroidie (pînă la 100%), în hiperfuncţiile hipofizare (acromegalie), în diabetul insipid, în stările febrile, în bolile de sînge (leucemii), în hipertensiunea arterială. Este scăzut în hipotiroidie, în caşexia hipofizară, în insuficienţa corticosuprarenală, în sindromul nefrotic şi în nefroza lipoidică. O serie de medicamente modifică de asemenea metabolismul. Sedativele (luminalul, amitalul sodic etc.) scad metabolismul bazal ca şi cortizonul şi cortizolul în funcţie de doza folosită.

Dozarea iodului proteic (PBI). Iodemia totală (care variază între 4 şi 10 μg%) este constituită din iodul eritrocitar (0—0,5 μg%) şi iodul plasmatic (4—10 μg%) acesta din urmă fiind format din : iodul anorganic (0,5—2,9 μg%), iodul organic liber (0—0,5 μg%) şi iodul organic legat de proteine (PBI 4,0—8,0 μg%). Dozarea PBI-ului este o metodă care măsoară concentraţia hormonilor tiroidieni în sînge, valoarea ei depinzînd de activitatea secretorie a glandei tiroide şi de consumul tisular de hormoni tiroidieni.

Valorile iodemiei proteice variază în funcţie de vîrstă : — la naştere sînt cuprinse între 6 şi 10 gamma% ; în prima săptămînă de viaţă sînt egale cu 9—14 gamma% ; de la o săptămînă la vîrsta de 3 luni 5,6—9,2 gamma% ; de la 3 luni la un an variază între 5,3 şi 7,2 gamma% ; — iar de la un an în sus sînt egale cu valorile normale ale adultului : 4—8 gamma% ml plasmă. PBI-ul nu este influenţat de sex. S-a observat o uşoară creştere a valorii PBI-ului premenstrual. Iodemia proteică este crescută în sarcină ca şi după administrarea de hormoni estrogeni care măresc capacitatea de legare a hormonilor tiroidieni de către proteină. Iodemia proteică este crescută în mod constant în hiperfuncţia glandei tiroide. Paradoxal poate fi crescută la bătrînii cu metabolismul scăzut (în acest caz fiind explicată prin slaba utilizare periferică a hormonului tiroidian). PBI-ul prezintă valori scăzute în insuficienţa secretorie a glandei tiroide, ca şi în sindromul nefrotic şi în ciroze. Dozarea iodului legat de proteine nu poate fi efectuată decît la indivizi care nu au primit în cursul săptămînilor precedente nici un aport alimentar de iod (medicamentos sau alimentar) sau de medicamente antitiroidiene.

Scanned with OKEN Scanner

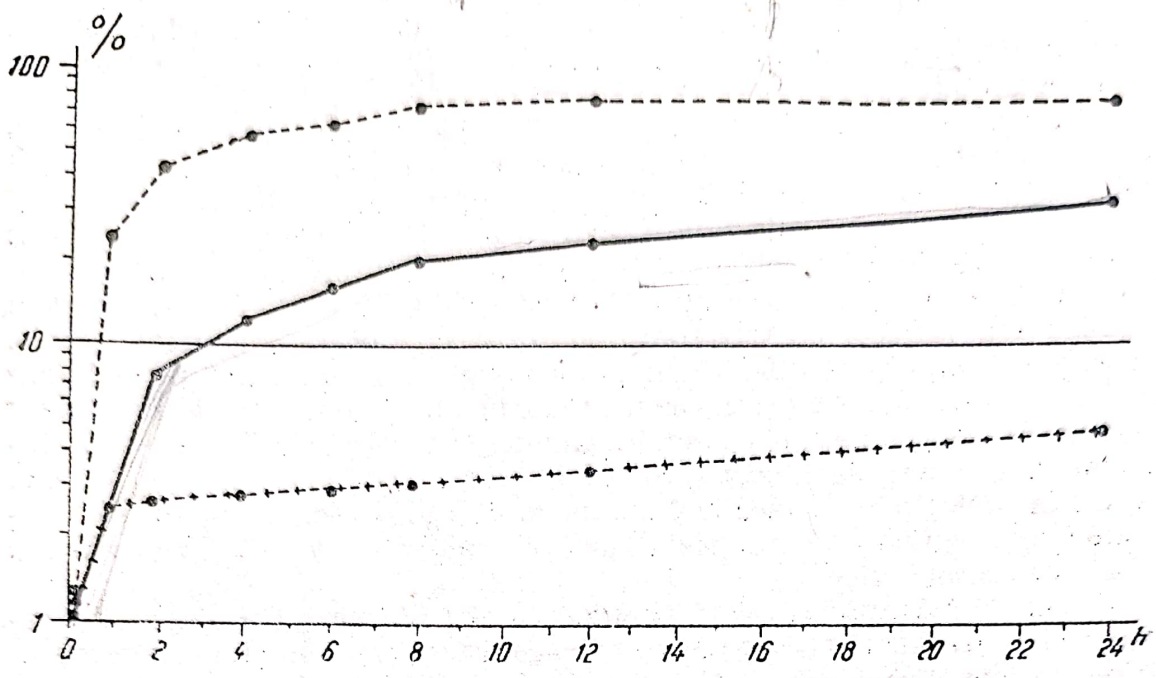


Fig. 21. Diagrama iodocaptării în eutiroidism (—), hipertiroidism (—·—) şi hipotiroidism (·±—·±—·).

Radioiodocaptarea tiroidiană reprezintă metoda care explorează metabolismul tiroidian al iodului folosind izotopii radioactivi ai acestuia (I^{131}, I^{132}) (fig. 21).

La început utilizat preferenţial I^{131} (cu perioada de înjumătăţire de 7—8 zile), a fost înlocuit treptat cu I^{132} (perioada de înjumătăţire de 2—3 ore), care micşorează astfel pericolul iradierii. Au fost propuse teste care măsoară iodocaptarea la intervale de timp de 10′, 30′ şi 24 de ore. Testul la 10 minute are avantajul că poate fi efectuat în prezenţa antitiroidienelor de sinteză, a percloratului de potasiu sau a tiocianatului. După administrarea intravenoasă a radioiodului se măsoară la 10 minute radioactivitatea tiroidei şi a coapsei. Captarea normală este în jur de 0,86%, cu limite între 0 şi 4,5% (Williams), măsurarea captării iodului la 10 minute se recomandă ca adjuvant la determinarea radioiodocaptării la 2 ore şi 24 de ore.

În clinică, pentru determinarea radioiodocaptării la 2 ore şi 24 de ore, se administrează în mod curent bolnavului pe cale digestivă o doză de iod^{131}. După ingerare bolnavul rămîne nemîncat timp de 2 ore pentru a realiza o bună absorbţie digestivă a iodului. Fixarea iodului la nivelul tiroidei, în funcţie de timp, se traduce grafic prin două segmente: — unul ascendent (corespunzător fazei de captare a radioiodului); al doilea în platou sau sub forma unei curbe uşor descendente, care traduce echilibrul dintre fixare şi secreţie sau o uşoară predominanţă a acesteia din urmă.

Valorile normale ale radioiodocaptării tiroidiene sînt de 20±5% la 2 ore şi de 40±5% la 24 de ore.

Radioiodocaptarea poate fi crescută în următoarele circumstanţe: — stimulare prin TSH.; — hiperfuncţia tiroidiană; carenţă de iod; —

blocarea secreţiei tiroidiene prin unele antitiroidiene. Captarea iodului radioactiv este scăzută în hipofuncţia glandei tiroide ca şi în caz de saturare a organismului cu iod.

Scintigrama tiroidiană (fig. 22). Iodul radioactiv pe lîngă studiul funcţional global al tiroidei, permite şi o explorare topografică a activităţii sale studiind mărimea glandei tiroide, omogenitatea structurii sale ca şi intensitatea captării radioiodului. Pentru efectuarea acestui examen, sînt necesare doze mai importante de radioiod. Măsurarea se efectuează la 24 sau 48 de ore. Imaginea obţinută (formată din şiruri de linii sau puncte întrerupte), reflectă cu exactitate conturul şi suprafaţa glandei tiroide. In condiţii patologice diferite porţiuni din glandă reprezintă fie o fixare slabă sau nulă (fig. 23) (ca în cazul chisturilor tiroidiene, a nodulilor „reci" benigni, a neoformaţiilor) cînd în parenchimul tiroidian apar zone „lacunare", fie zone de hiperfixare (ca în cazul „nodulilor calzi"). Metoda ajută la stabilirea diagnosticului afecţiunii tiroidiene, la stabilirea conduitei terapeutice (chirurgicală sau distructiv izotopică), la urmărirea eficienţei terapeutice.

Testul de inhibiţie la triiodotironină (proba Werner). Cu ajutorul acestei probe *(feed-back)* se explorează mecanismul de conexiune inversă în hipertiroidie. Proba constă în administrarea timp de 10 zile a cîte 100

Fig. 22. Scintigrama tiroidiană normală.

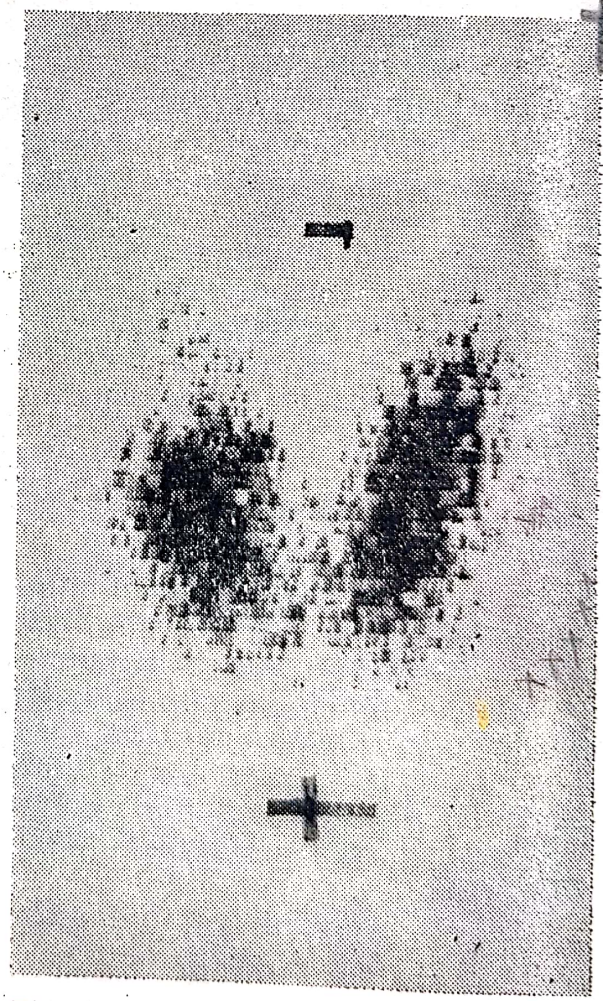


Fig. 23. Scintigramă tiroidiană: nodul „rece" la polul superior al lobului drept.

de triiodotironină, cu efectuarea inițială, finală și 4 zile după aceea, a iodocaptării tiroidiene și a scintigramei. Scăderea cu 35—50% a radioiodocaptării finale fără rebound indică răspunsul pozitiv la proba Werner (cu *feed-back* păstrat negativ). Posibilitatea ca după administrarea de T3 radioiodocaptarea să crească față de valorile de bază, presupune o descărcare de TSH (răspuns negativ la proba Werner — cu *feed-back* anormal pozitiv). Dacă radioiodocaptarea finală nu scade sau scade sub 25% din valoarea de bază, ne aflăm în fața unui „răspuns absent" la proba de inhibiție.

Proba de stimulare cu T.S.H. Investighează starea de funcționalitate a parenchimului tiroidian, determinîndu-se metabolismul bazal, PBI-ul, radioiodocaptarea și scintigrama tiroidiană înainte și după administrarea de tireotrofină hipofizară, 10 U.i. pe zi timp de 3 zile. Prin acest test se face diagnosticul diferențial între un mixedem central (hipofizar), (în care tiroida răspunde la administrarea de TSH) și unul primar (tiroidian), (lipsă de răspuns la TSH). În cazul adenomului toxic, scintigrama efectuată după TSH, arată fixarea izotopului și-n parenchimul tiroidian pus în repaus prin blocarea TSH endogen de către hipersecreția adenomului.

Reflexograma achilliană reprezintă studiul duratei contracției musculare după percuția tendonului lui Achille. Se realizează prin înregistrarea deplasării călcîiului (după percuție), grație unui dispozitiv analog aparatului de electrocardiogramă. Durata contracției este cuprinsă la subiecții normali între 0,22 și 0,32 secunde. Durata reflexului achillian este prelungită în hipotiroidism și scurtată în hipertiroidism. În general este admis că testul are valoare mai mică în diagnosticul hipertiroidismului, în timp ce 90% din bolnavii cu hipotiroidism, prezintă o vizibilă întîrziere a fazei de relaxare a contracției tendonului lui Achille. Examenul poate fi repetat pentru a urmări evoluția bolnavului sub tratament. Reflexograma achilliană mai apare modificată în cazul anemiei pernicioase, a miotoniei congenitale ca și la bolnavii cu psihoze.

3. Hipotiroidia
(Mixedemul și hipotiroidia benignă)

Definiție. Hipotiroidia cuprinde diferite forme clinice ale insuficienței tiroidiene. Reprezintă o tulburare produsă prin absența sau insuficiența secreției hormonilor tiroidieni sau ineficiența acțiunii lor la nivelul țesuturilor.

Mixedemul reprezintă o formă severă a hipotiroidiei caracterizat printr-un tablou clinic complex și infiltrat mucoproteic și apă.

Semiologie.

Tulburările sistemului nervos sînt importante datorită tulburării metabolice la nivelul celulei nervoase, reversibile, în hipotiroidismul dobîndit, dacă boala nu este foarte veche. De la începutul bolii se observă diminuarea memoriei și atenției, ideație deficitară și lentă (bradipsihie), vorbirea monotonă și rară (bradilalie); mișcările sînt lente (bradichinezie), activitatea nervoasă și motorie este redusă; rar apar deficite psihice majore.

Fig. 24. Mixedem dobîndit (Colecţia A. Grigorescu).

Se observă frecvent surditate de conducere şi percepţie. Reflexele ostotendinoase sînt întîrziate.

Tulburările trofice ale pielii şi anexelor. Tegumentele feţii sînt infiltrate (mixedematoase), palide, gălbui cu aspect de ceară. Faţa rotunjită „în lună plină", cu trăsăturile şterse, edem la pleoape, nas, buze (fig. 24) ; coexistenţa unor deficienţe psihice creează un facies inexpresiv. Sprîncenele sînt rare sau absente în partea exterioară (semnul lui Hertoghe). Părul de pe cap este gros, aspru, fără strălucire, cade uşor, hipotrofic. Părul sexual somatic şi cel facial (barbă, mustăţi) este rar şi cade uşor. Tegumentele trunchiului şi membrelor sînt groase, uscate cu hipercheratoză şi descuamări furfuracee ; reci, uşor cianotice, cu un colorit gălbui, mai ales la plante şi palme (carotenodermie). Ţesutul subcutanat este indurat şi prezintă depozite mixedematoase mai ales în regiunea supra- şi subclaviculară şi pretibial. Mucoasele sînt palide, uscate, infiltrate. Limba este infiltrată, mărită de volum (macroglosie). Infiltratul mucoaselor faringiene şi laringiene produce disfagie. Se notează apariţia mai frecventă a faringoamigdalitelor, rinitelor, corizei şi laringobronşitelor. Prin edemul coardelor vocale, vocea devine aspră şi îngroşată.

Tulburările cardiovasculare sînt constante şi intense în mixedem. Se produce o miocardopatie metabolică reversibilă în faza de debut a maladiei, care uneori devine lezională ireversibilă (cardioangioscleroză). Ateromatoza şi ateroscleroza frecvent întîlnite la adult cresc în intensitate direct proporţional cu vîrsta bolnavului. În mod constant există bradicardie, puţin modificată în efort. Tensiunea arterială este variabilă, cu tendinţa la scădere. Hipertensiunea arterială apare odată cu ateroscleroza şi şi cu scleroza renală. În etapa evolutivă de *visceralizare* a mixedemului apare cardiopatia mixedematoasă caracterizată prin mărirea transversală a ariei cardiace, inimă globuloasă, în carafă, cu zgomote surde, uneori simptoame de angină pectorală şi mai rar insuficienţă cardiacă, care nu răspunde la terapie cu digitală şi uneori lichid pericardiac. ECG caracteristică şi reversibilă în prima fază de evoluţie cu unda T izoelectrică sau inversată, prelungirea intervalului Q.T., microvoltaj, alungirea timpului de conducere atrioventricular. Prin evoluţia ulterioară a procesului morbid miocardic apar modificări comune de miocardoscleroză.

Tulburările digestive constau în : anorexie, constipaţie prin reducerea peristaltismului intestinal şi scăderea secreţiilor, absorbţia intestinală întîrziată, dischinezia şi litiaza biliară favorizată de hipomotilitatea vezicii biliare şi hipercolesterolemie. Edemul mucos al ficatului, la care se adaugă uneori pletora hepatică, prin insuficienţa de cord drept alterează parenchimul hepatic.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările renale în general reduse, se datoresc: lipsei hormonilor tiroidieni și tulburărilor hemodinamice manifestate prin reducerea circulației renale, scăderea filtratului glomerular și a funcției tubulare urmată de eliminarea întîrziată și redusă a urinei.

Musculatura este hipotonă, mai rar hipertonă. Bolnavii acuză uneori dureri de slabă intensitate și durată. Alteori apar *modificări scheletice* realizînd artropatii degenerative.

Tulburările sanguine frecvent întîlnite, caracterizate prin: anemie, scăderea Hb, leucopenie cu limfocitoză și eozinofilie, creșterea VSH. Anemia este hipocromă reactivă la tratament cu Fe, hormoni tiroidieni și vitamina B_{12}, mai rar macrocitară de tip pernicios.

Volumul glandei tiroide poate fi modificat: a) Mărirea glandei tiroide în formele determinate de carența de iod (gușa endemică DET), defecte de sinteză hormonală tiroidiană, indus prin substanțe antitiroidiene, în tiroidite. b) Hipotrofia glandei tiroide în tulburări genetice (agenezie sau disgenezie tiroidiană, boli autoimune etc.).

Patologia endocrină de corelație este întotdeauna prezentă. În mixedemul accentuat apar *amenoree și hipomenoree* în formele medii polimenoree cu meno- și metroragii. Bolnavele au frigiditate și fertilitate scăzută cu avorturi frecvente, sarcina însă este posibilă. Lactația este scăzută. La bărbat apare insuficiență sexuală și a capacității fecundante. În mixedemul sever funcția glandei suprarenale este diminuată. Tratamentul tiroidian substitutiv reduce la normal capacitatea secretorie a corticosuprarenalei. *Tetania paratiroidiană* poate apărea în mixedemul postoperator și uneori în alte forme de mixedeme, ca de exemplu în mixedemul endemic. Hipotiroidienii prezintă cu o frecvență și intensitate variabilă tulburări în metabolismul protidic, lipidic, glucidic: a) Mixedematoșii au o retenție de proteine în țesutul interstițial, creșterea mucoproteinelor sanguine și scăderea eliminării urinare de azot total, acid uric și creatinină. Infiltratul mixedematos este în relație cu intensitatea secreției de hormon tireotrop fiind explicabil de ce în hipotiroidia de origine hipofizară infiltrarea tegumentelor nu este atît de marcată. b) Colesterolul seric este constant crescut la adulți cu excepția uneori a hipotiroidismului diencefalo hipofizar și la copii sub doi ani. Fosfolipidele cresc paralel cu colesterolul. c) Glicemia normală sau ușor crescută. Toleranța la glucoză crescută, curba hiperglicemiei provocate plată, datorită absorbției intestinale întîrziate și incomplete.

Reactivitatea organismului. Mixedematosul are o rezistență scăzută la infecții, face boli grave, însă puțin zgomotoase (de exemplu pneumonia se manifestă fără junghi și fără frison). Cicatrizarea plăgilor și consolidarea fracturilor este defectuoasă.

Forme clinice. Se pot diferenția după vîrsta bolnavului, în momentul apariției maladiei, după tabloul clinic și după etiopatogenie.

A. După vîrstă, se diferențiază: mixedemul congenital, juvenil și al adultului.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 25. Mixedem congenital. Vîrsta 2 ani 6 luni (Colecţia A. Grigorescu).

Fig. 26. Mixedem congenital. Vîrsta 6 ani (Colecţia A. Grigoreseu).

1) *Mixedemul congenital* (fig. 25 şi fig. 26) reprezintă forma cea mai gravă pentru că intensitatea proceselor patomorfice şi patofuncţionale fac din bolnav un infirm şi un neadaptat social, dacă nu se începe tratamentul la timp. Din această cauză, cunoaşterea acestei forme clinice şi a diagnosticului au mare însemnătate pentru recuperarea bolnavului. a) *Tulburările de creştere şi dezvoltare*. Atît creşterea cît şi diferenţierea somatică şi viscerală sînt deficitare. Apare o disociere marcată între vîrsta cronologică şi cea biologică. — *Hipotrofia staturală, nanismul* este accentuat, disproporţionat dizarmonic. Întîrzierea în creştere începe de la naştere, se evidenţiază la sfîrşitul primului an şi se accentuează în anii următori. Încă de la naştere copiii sînt uşor supraponderali. Defectul de diferenţiere al copilului se menţine cu proporţii apropiate sugarului cu extremităţile scurte în raport cu trunchiul, cap mare, abdomen destins (pîntece de batracian). *Dezvoltarea osoasă* este constant întîrziată în raport cu vîrsta cronologică (fig. 27, 28). Cartilajul de creştere persistă mult timp. Uneori apare disgenezia epifizelor oaselor, evident radiologic prin aspectul poros „mîncat de molii"; bazinul strîmtat, cu articulaţiile coxofemurale lărgite, fac ca mersul să fie legănat, „de raţă". *Configuraţia feţei* este caracteristică datorită faptului că nu se dezvoltă şi nu se maturează, păstrînd caracterele infantile. Capul rămîne mare în raport cu corpul, cu suturile şi fontanelele mult timp deschise. Fruntea este mică, nasul scurt, plat şi lat ca la sugari, trilobat; ochii sînt depărtaţi (hipertelorism), pleoape îngroşate, reduc deschiderea palpebrală. Pielea îngroşată de tip mixedematos şi faţa rotundă în „lună plină". Ansamblul trăsăturilor şi expresia feţei datorită întîrzierii mintale dau bolnavului o înfăţişare grotească şi stupidă pe care cei mai mulţi o au. Gura este mare, cu buze groase şi răsfrînte. Limba este mare (macroglosie), predomină uneori dincolo de arcadele dentare. Tegumentele şi mucoasele au aspectul celui din mixedemul adultului.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 25. Mixedem congenital. Vîrsta 2 ani 6 luni (Colecţia A. Grigorescu).

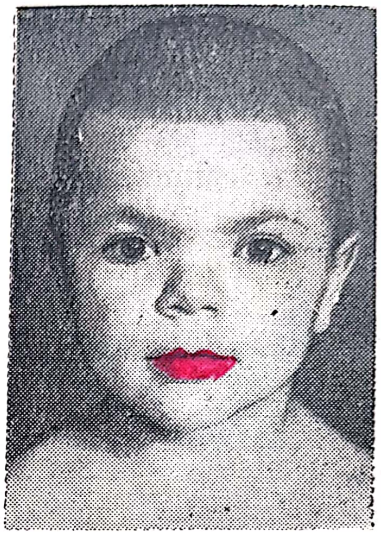


Fig. 26. Mixedem congenital. Vîrsta 6 ani (Colecţia A. Grigorescu).

1) *Mixedemul congenital* (fig. 25 şi fig. 26) reprezintă forma cea mai gravă pentru că intensitatea proceselor patomorfice şi patofuncţionale fac din bolnav un infirm şi un neadaptat social, dacă nu se începe tratamentul la timp. Din această cauză, cunoaşterea acestei forme clinice şi a diagnosticului au mare însemnătate pentru recuperarea bolnavului. a) *Tulburările de creştere şi dezvoltare*. Atît creşterea cît şi diferenţierea somatică şi viscerală sînt deficitare. Apare o disociere marcată între vîrsta cronologică şi cea biologică. — *Hipotrofia staturală, nanismul* este accentuat, disproporţionat dizarmonic. Întîrzierea în creştere începe de la naştere, se evidenţiază la sfîrşitul primului an şi se accentuează în anii următori. Încă de la naştere copiii sînt uşor supraponderali. Defectul de diferenţiere al copilului se menţine cu proporţii apropiate sugarului cu extremităţile scurte în raport cu trunchiul, cap mare, abdomen destins (pîntece de batracian). *Dezvoltarea osoasă* este constant întîrziată în raport cu vîrsta cronologică (fig. 27, 28). Cartilajul de creştere persistă mult timp. Uneori apare disgenezia epifizelor oaselor, evident radiologic prin aspectul poros „mîncat de molii"; bazinul strîmtat, cu articulaţiile coxofemurale lărgite, fac ca mersul să fie legănat, „de raţă". *Configuraţia feţei* este caracteristică datorită faptului că nu se dezvoltă şi nu se maturează, păstrînd caracterele infantile. Capul rămîne mare în raport cu corpul, cu suturile şi fontanelele mult timp deschise. Fruntea este mică, nasul scurt, plat şi lat ca la sugari, trilobat; ochii sînt depărtaţi (hipertelorism), pleoape îngroşate, reduc deschiderea palpebrală. Pielea îngroşată de tip mixedematos şi faţa rotundă în „lună plină". Ansamblul trăsăturilor şi expresia feţei datorită întîrzierii mintale dau bolnavului o înfăţişare grotească şi stupidă pe care cei mai mulţi o au. Gura este mare, cu buze groase şi răsfrînte. Limba este mare (macroglosie), predomină uneori dincolo de arcadele dentare. Tegumentele şi mucoasele au aspectul celui din mixedemul adultului.

Scanned with OKEN Scanner

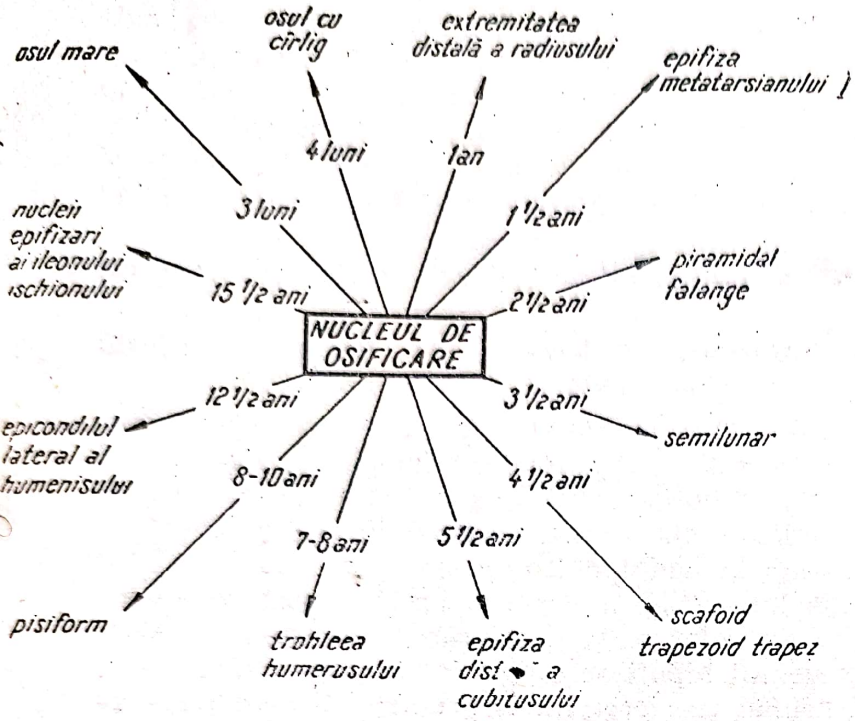


Fig. 27. Vîrsta osoasă normală (Schemă C. Dumitrache).

Fig. 28. Radiografia mîinii. Mixedem congenital. Vîrsta cronologică 12 ani, vîrsta osoasă 6 ani (Colecția A. Grigorescu).

Dezvoltarea dentară întîrziată (formarea mugurilor dentari și ecloziunii). Dinții dispuși neregulat se uzează și se cariază repede ; ei au o culoare gălbuie datorită hipoplaziei emailului. Durata dentiției temporale este prelungită, dentiția secundară este întîrziată, ducînd la intricarea celor două dentiții. Dinții permanenți sînt mici, neregulați și adesea atrofici, cu striuri transversale. *Dezvoltarea sexuală* în formele severe este deficitară (infantilism sexual), iar în formele medii și ușoare este relativ normală.

Tulburările circulatorii sînt mai puțin accentuate ca la adult, cu ușoară cianoză perioralā și a feții, extremități reci, cord mărit, globulos. *Tulburări digestive.* Au inapetență, suptul dificil și tulburări de deglutiție (datorită edemului faringian și macroglosiei). Constipație rebelă, reductibilă numai prin tratament tiroidian. *Tulburările dezvoltării psihomotorii constante și severe.* Copilul se mișcă puțin, este greoi, doarme mult, este leneș. Se hrănește greu datorită lentoarei, anorexiei, macroglosiei. Nu merge decît foarte tîrziu și cu dificultate. Este apatic, manifestă puțină activitate în joc, sau interes pentru mediul înconjurător. Faciesul este inexpresiv, indiferent, privirea stinsă, stupidă. Atenția și gîndirea sînt reduse. Intelectul este deficitar, cretinoid, în cazurile extreme îmbrăcînd forme de idioție mixedematoasă. Nu vorbesc sau emit numai sunete nearticulate. Nu înțeleg limbajul vorbit sau mimat. Recunosc pe cei care-i îngrijesc și le arată afecțiune. Alteori vorbirea începe foarte tîrziu și rămîne foarte defectuoasă.

Scanned with OKEN Scanner

2) *Mixedemul și hipotiroidismul infantil sau juvenil* (dobîndit) poate apărea la vîrste foarte diferite, uneori foarte timpuriu, încît se confundă cu mixedemul congenital. Cînd apare după doi ani, vîrstă la care mielinizarea și dezvoltarea sistemului nervos este în bună parte terminată, nu mai apar tulburări neuropsihice severe, ci se limitează la scăderea memoriei, atenției, indiferență afectivă, somnolență. Deficiența de creștere și celelalte semne de hipotiroidism sînt prezente proporțional cu intensitatea leziunii tiroidiene.

3) *Mixedemul și hipotiroidismul adultului* (vezi semiologia descrisă inițial).

B. **După intensitatea tulburărilor,** se descriu : 1) *Forma manifestă* (mixedemul franc) și 2) *Hipotiroidia frustă și oligosimptomatică.*

C. **După criteriul patogenic :** 1) *Mixedemul primar,* realizat prin leziunea tiroidei cu caracterele descrise la capitolul semiologie. 2) *Mixedemul secundar de origine centrală.* Hipofizar, cînd insuficiența tiroidiană este secundară insuficienței hipofizare tireotrope, asociată în unele cazuri cu o insuficiență pluritropă pînă la panhipopituitarism (vezi cap. II 4.5) și este caracterizat prin slaba intensitate a tulburărilor neuropsihice, a infiltrării tegumentelor și mucoaselor și prin toleranța redusă la tiroidă. La proba la TSH în mixedemul hipofizar crește iodocaptarea tiroidiană, în timp ce în mixedemul primar creșterea nu se produce. *Hipotalamic,* se caracterizează prin coexistența mixedemului cu diverse tulburări hipotalamice și insuficiență hipofizară secundară. 3) *Hipotiroidismul periferic* se manifestă prin modificarea „receptivității" tisulare.

Diagnosticul pozitiv se face pe baza simptoamelor clinice și a examenelor de laborator. Iodul hormonal (PBI), metabolismul bazal, radioiodocaptarea tiroidiană și scintigrama sînt scăzute. Colesterolul seric este constant crescut. Radiografia nucleilor de osificare deficitară în mixedemul infantil (fig. 28), iar radiografiile de șa turcească se fac pentru precizarea etiologiei formelor centrale. Reflexograma întîrziată cu timp de decontracție crescut.

Diagnosticul diferențial :

1) Nanismul hipofizar este aproximativ armonic cu gracilitate, iar dezvoltarea psihică obișnuită bună (tabelul 6). 2) În condrodistrofie diferențierea organismului, sexualizarea, tegumentele și fanerele, funcțiile neuropsihice sînt normale. 3) Sindromul Down se manifestă evident de la naștere, cu semne caracteristice. 4) Rahitismul se evidențiază în perioada de sugar. 5) În obezitate creșterea este normală, fața roză și intelectul normal. 6) Diverse forme de anemie și în special anemia pernicioasă (macrocitară, megalocitară), semnele clinice, investigațiile de laborator și uneori tratamentul elucidează diagnosticul. 7) Nefroza și nefritele au edem alb, depresibil, și în urină albumină cu elemente patologice în sediment. În unele afecțiuni cronice cu uremie, manifestări psihice și expresie facială asemănătoare mixedemului cu MB, PBI scăzut, anemie, hipercolesterolemie avansată dar cu iodocaptare trioidiană normală. 8) În insuficiența cardiacă cu stază, edem, în regiunile declive și leziuni cardiace caracteristice. 9) Cu alte boli în care există edeme : caşexiile canceroase, carențiale etc.

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenia

Mixedemul congenital poate fi produs prin: 1) *Anomalii embrionare de dezvoltare* — tiroidă absentă (agenezie tiroidiană) sau deficitară (tiroidă ectopică disgenetică), situată la baza limbii (tiroida linguală) (fig. 29), mai rar pe traiectul canalului tireoglos. 2) *Dishormonogenetică prin enzimopatii de:* a) fixare a iodului; b) organificare; c) cuplare; d) dehalogenare; e) eliberare hormonală. 3) *Indus prin acțiunea în perioada embriofetală* a substanțelor ce interferează cu sinteza hormonilor tiroidieni: — exces de iod; antitiroidiene de sinteză (terapia hipertiroidiei maternă); — substanțe antitiroidiene din mediu (perclorați, nitrați, nitriți, tiocianat). 4) *Carență de iod (DET).* 5) Acțiunea radiațiilor. 6) Autoanticorpi materni.

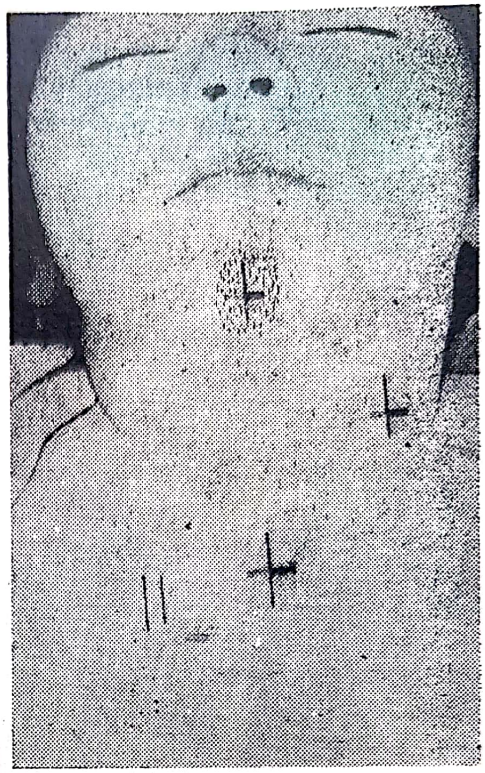


Fig. 29. Scintigramă tiroidiană la un copil de 8 ani, cu mixedem prin disgenezie: ectopie tiroidiană la baza limbii.

Mixedemul dobîndit prin: 1) *Tiroidectomie pentru tirotoxicoză, cancer* etc. 2) *Tiroidite sau alte procese infiltrative.* 3) *Involuție datorită unor procese autoimune* (uneori evident după tiroidectomie sau tratament cu radioiod). Testele imunologice pun în evidență anticorpi antitiroidieni. 4) *Acțiunea agenților antitiroidieni:* — terapeutici (propil și metiltiouracil, metimazol, PAS, butazolidină ș.a.); — factori alimentari sau ai mediului poluat; nitrați, nitriți, perclorați etc.; — ingestie excesivă de iod sau deficiență de iod; — radiații.

Patogenia este realizată prin multiple manifestări ale insuficienței hormonilor tiroidieni la nivelul țesuturilor, avînd drept rezultat scăderea consumului de oxigen și producerii totale de calorii, turnoverului încetinit al metabolismelor corelate și a unor glande endocrine. Este posibil ca excesul de TSH prin lipsa hormonilor tiroidieni să contribuie la producerea depozitelor de mucoproteine. În formele periferice sînt tulburări de transport al hormonilor tiroidieni sau defecte ale țesuturilor (enzimatice sau de altă natură), producînd scăderea receptivității la acțiunea hormonilor tiroidieni.

Evoluție și complicații

Copilul cu mixedem congenital (mai ales cel prin agenezie tiroidiană), netratat pînă la 2 ani, rămîne cu grave tulburări de dezvoltare fizică și mintală. Tratamentul precoce înainte de vîrsta de 6 luni este eficient, producînd, după forma clinică, vindecări sau ameliorări importante. Tratat

Scanned with OKEN Scanner

după 2 ani se obțin ameliorări ale dezvoltării somatice, fără ca deficiența psihică să fie influențată. Tiroida ectopică generează insuficiențe uneori mai moderate; de multe ori dezvoltarea psihică este bună chiar dacă copilul nu a fost tratat pînă la 2 ani, țesutul tiroidian fiind capabil să producă hormoni pentru maturarea sistemului nervos. Simptomele de hipotiroidism apar însă la vîrsta de 1—4 ani și fără tratament se accentuează progresiv. Mixedemul netratat al adultului are o evoluție lungă, dominată în faza de visceralizare de complicații cardiovasculare și ateroscleroză. În stadiul final poate evolua spre cașexie sau comă mixedematoasă.

Profilaxie și tratament

Profilaxia se face prin combaterea factorilor microbieni și virotici, tratamentul corect al tiroiditelor, aplicarea unei tehnici chirurgicale judicioase în extirparea gușilor, combaterea distrofiei endemice tireopate. Prevenirea complicațiilor hipotiroidismului se face prin diagnostic și tratament precoce. Tratamentul de bază este substitutiv cu tiroidă uscată, tiroxină sau triiodotironină și se tratează după necesitate patologia endocrină sau viscerală corelată sau asociată.

În terapia de substituție trebuie avut în vedere ca doza să fie administrată în funcție de gradul de toleranță al organismului (copiii și tinerii suportă mai bine hormonii tiroidieni, bătrînii și cei cu afecțiuni cardiovasculare au o toleranță foarte mică, sînt expuși cu ușurință la infarcte). Se recomandă în aceste cazuri multă prudență, tatonarea toleranței la doze extrem de mici sau abținerea de la orice tratament cu hormoni tiroidieni. Administrarea se face discontinuu 4—5 zile pe săptămînă. Pauza este necesară pentru a evita supradozajul și inhibiția diencefalo-hipofizară. In cazurile de agenezie, disgenezie tiroidiană sau tiroidectomie totală se poate administra tiroida fără întrerupere, sub control medical periodic, la intervale scurte, pentru aprecierea eficienței dozei administrate și a toleranței. Forme de administrare: *tiroida uscată* cuprinde extract total al glandei, are un efect tardiv, dar de lungă durată (se evidențiază peste 2—8 săptămîni de la administrare și durează 2 săptămîni). Dozele se scad sau se cresc, dacă este cazul, la 2—3 săptămîni. La nou-născutul pînă la 2 luni, 0,015 g/zi, se cresc la 2 săptămîni cu cîte 5 mg, ajungînd în 6 luni la 30—45 mg, iar la 12 luni la 45—60 mg. La $1^1/_2$—3 ani 75—120 mg, iar peste 3 ani 150—180 mg. La adult și adolescentul tînăr pînă la 225 mg. *Triiodotironina* (tiroton) are acțiune rapidă, se metabolizează în decurs de aproximativ 8 ore și are capacitate mare de inhibiție a secreției de TSH. Poate fi ușor de mînuit în caz de supradozaj. Păstrînd aceeași precauție, este de preferat la bătrîni și cei cu coronarite în doze la început extrem de mici (sub 5 μ g/zi), care se cresc lent, progresiv și asociat cu medicație specifică coronaritelor. Dozele uzuale la bolnavii fără leziuni coronariene sînt 20—60 μ g/zi, repartizate în 3 prize. Conduita tratamentului este impusă de răspunsul și toleranța organismului, de ameliorarea semnelor clinice și de laborator. La mixedematoșii și cu insuficiență corticosuprarenală se face într-o primă etapă tratament substitutiv cu hormoni corticosteroizi și ulterior tratament cu hormoni tiroidieni. Ca tratament adjuvant se administrează vitamina B_{12}, vitamina B_6, B_1, (în

Scanned with OKEN Scanner

cazurile cu anemii și encefalopatii mixedematoase). Regimul alimentar va fi redus în grăsimi și sare. Cultura fizică, climatoterapia marină și activitatea în aer liber sînt recomandabile hipotiroidienilor.

4. Hipertiroidia

(Tireotoxicoza, boala Basedow, adenomul toxic)

Prin tireotoxicoză se înțelege complexul de tulburări neurovegetative, psihice, cardiovasculare, digestive, metabolice, somatice, endocrine etc. produse prin intoxicația cu hormoni tiroidieni secretați global în exces, cu eventual transport, metabolizare și utilizare a lor tisulară viciată.

Formele clinice principale ale tireotoxicozei sînt : boala Graves-Basedow, tireotoxicoza neexoftalmică : adenomul toxic (boala Plummer), gușa toxică ; gușa toxică exoftalmică (sindrom Milcu), tireotoxicoza acută.

Boala Graves-Basedow. Se manifestă în special în decada a III-a pînă la a IV-a a vieții, cu predominență la sexul feminin într-un raport de aproximativ 7 : 1. Se caracterizează printr-un cortegiu simptomatic extrem de complex, cuprinzînd triada : tireotoxicoză, gușe, exoftalmie. MERSENBURG

Manifestările periferice ale tireotoxicozei. Sindromul neuropsihic se evidențiază prin : emotivitate exagerată, labilitate afectivă, iritabilitate, ideație rapidă, tulburări de atenție și memorie, insomnii, hiperkinezie însoțită însă de astenie fizică și fatigabilitate marcată, stări depresive cu plîns nemotivat. În unele cazuri pot apărea tulburări psihice severe : reacții maniaco-depresive, schizoide sau paranoide. Apar tremurături fine, ritmice, la nivelul membrelor superioare sau generalizate, reflexele osteotendinoase exagerate. Tulburări ale sistemului nervos vegetativ : tahicardie (simpaticotonie), tranzit intestinal accelerat și transpirații profuze (vagotonie). *Sindromul cardio-vascular* este cel mai evident și decide în ultimă instanță prognosticul. Tahicardia este un simptom cardinal, frecvența în repaus 90—120 de bătăi pe minut, poate ajunge la 180—200. Se datorește prevalenței impulsurilor simpatice și se însoțește de creșterea volumului circulator. Crește debit-volumul cardiac. Debitul cardiac crește prin creșterea întoarcerii venoase — consecutivă vaso-dilatației —, prin tahicardie, prin hipervolemie. Debitul crescut poate fi pus în legătură și cu necesitățile termoreglării, la care contribuie și deschiderea șunturilor arterio-venoase, ca și distribuirea unei cantități duble de sînge în vasele pielii. Concomitent apare creșterea tensiunii sistolice în ventriculul drept și în artera pulmonară. Viteza de circulație este crescută. Modificările în dinamica contracției se exprimă prin întărirea zgomotului I la vîrf, prin sufluri sistolice și uneori suflu diastolic ; zgomotul II poate fi accentuat la pulmonară, ceea ce corespunde creșterii presiunii în mica circulație. Mărimea inimii stîngi se explică prin creșterea întoarcerii venoase și prin creșterea debitului cardiac. Tensiunea arterială sistolică este crescută, iar cea diastolică scăzută — prin diminuarea rezistenței periferice, realizînd o hipertensiune divergentă, caracteristică. Extrasistolele ventriculare, chiar dacă au origine heterotopică, nu au o semnificație patologică deosebită, în timp ce extrasistolele infranodale

- tiroidectomie - cc.
- tiroidite
- antitiroidiene / medic metilpropil
- Radiații
- [illegible]

Scanned with OKEN Scanner

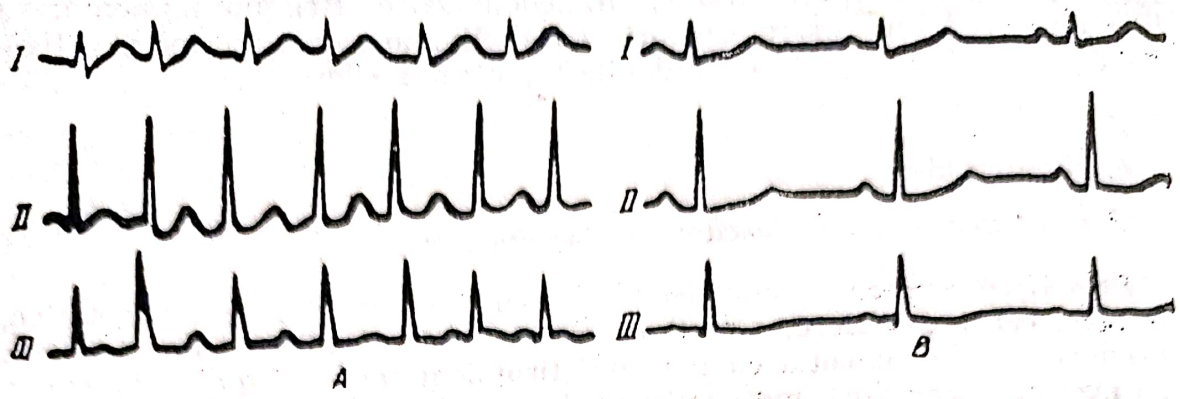


Fig. 30. A. Fibrilație atrială în boala Basedow. B. Restabilirea ritmului sinusal după tiroidectomie. (D. Popovici, V. Săhleanu, 1966).

sau atriale premerg fibrilația sau flutterul auricular (fig. 30). Fibrilația la un cord mare se complică cu insuficiență tricuspidiană. Miocardul prezintă prima și cea mai puternică reacție calorigenă la administrarea hormonilor tiroidieni care au o localizare aproape selectivă în fasciculul His. În fibrele cardiace, T3 se concentrează mai mult în nuclei decît în citoplasmă. Tiroxina produce hipertrofia ventriculară stîngă și crește procentul de actomiozină. Miocardul obosește prin tahicardie, prin tulburări de ritm, prin creșterea debitului cardiac, prin acțiunea nocivă directă a catecolaminelor. Catecolaminele acționează pe două feluri de receptori: receptori α — prin care contractă mușchii netezi vasculari — și receptori β — prin care se relaxează fibrele netede (din coronare, splină) și stimulează mușchiul cardiac. În tireotoxicoză se presupune o creștere a sensibilității β — receptorilor. Acțiunea sinergică a catecolaminelor și a hormonilor tiroidieni este și aceea de glicogenoliză în fibra miocardică. Afectarea energogenezei, în special în atriu, unde este concentrat maximum de glicogen, ar explica apariția fibrilației atriale. Hormonii tiroidieni decuplînd oxidarea fosforilantă, scad rezervele de energie disponibilă (ATP) ale miocardului. De asemenea, crește nevoia de oxigen, scade concentrația de K, ceea ce afectează contractibilitatea fibrei. Modificările electrocardiogramei în tireotoxicoză se manifestă prin amplitudinea crescută a undelor P și Q; R înalt; Q profund — ca în infarctul de perete posterior — semnele de insuficiență coronariană sînt prezente în 19% din cazuri.

Sindromul respirator. Dispnee sine materia, polipnee, senzație de presiune toracică. Capacitatea vitală e redusă ca urmare a slăbirii mușchilor respiratori.

Sindromul digestiv se manifestă prin apetit crescut, tranzit intestinal accelerat, cu sau fără scaune diareice, absorbția intestinală este accelerată. În 30% din cazuri s-au găsit anticorpi circulanți din celulele parietale gastrice. Apar modificări structurale și funcționale hepatice prin acțiunea citotoxică a hormonilor tiroidieni, tulburări și în circulația hepatică și alterarea permeabilității vasculare, realizînd hepatoza tireotoxică. Poate apărea hipoproteinemie, perturbarea toleranței la galactoză, creșterea fosfatazei alcaline în ser, retenție scăzută de BSP. Tulburările de secreție și

Scanned with OKEN Scanner

absorbție creează multiple carențe, în special de acizi aminați sulfurați, care modifică metabolismul pancreatic și determină leziuni pancreatice precoce — pancreatopatia tireotoxică.

Sistemul muscular. Astenia și fatigabilitatea sînt însoțite de pierdere masivă în greutate, dar care nu explică miopatia tireotoxică. Electromiograma este normală, nu apar modificări inflamatorii la biopsie, dar se pune în evidență atrofie musculară și infiltrație celulară grasă. Microscopia electronică relevă mitocondrii anormali și dilatare focală a sistemului tubular transvers. Substratul biochimic al tulburărilor musculare nu e cunoscut, dar se semnalează incapacitatea mușchiului de a fosforila creatina, în tireotoxicoză. Uneori tulburările mimează miastenia gravis. Este interesant de relevat creșterea timusului în tireotoxicoză. Poate apărea, de asemenea, o paralizie periodică de tip hipopotasemic.

Sistemul osos. Interrelația dintre glanda tiroidă și metabolismul fosfocalcic s-a complicat foarte mult prin descoperirea calcitoninei — secretată de celulele tiroidiene — care are un efect antagonist parat-hormonului. În tireotoxicoză se produce o excreție crescută de Ca și Ph prin urină și fecale, asociate uneori cu demineralizare osoasă și chiar fracturi. Explicația clasică era topirea tramei proteice prin acțiunea catabolizantă a hormonilor tiroidieni. Studii kinetice indică o creștere a schimbului poolului de calciu și accelerarea rezorbției osoase.

Sistemul hematopoetic. Ca răspuns al necesității crescute de oxigen, crește numărul hematiilor, cresc eritrocitele și monocitele. Aproximativ 1% din bolnavi au anemie pernicioasă. Crește necesitatea de vitamina B_{12} și acid folic.

Tegumentele și fanerele sînt modificate patognomonic în tireotoxicoză. Tegumentele sînt netede, subțiri, catifelate, calde, umede, roz — prin vasodilatație și hipermolorație. Apare uneori accentuarea pigmentării, probabil prin exces de ACTH, alteori vitiligo. Părul este fin, se rupe ușor, apare albirea timpurie. Uneori se manifestă alopecie difuză, caniție precoce. Unghiile sînt moi, friabile.

Hipertrofia tiroidiană este un sindrom constant. Este moderat crescută, de obicei simetric, uneori lobul drept este mai mare, consistența elastică, suprafața netedă sau lobulată. La palpare prezintă uneori un freamăt, iar la ascultare suflu la polul superior.

Exoftalmia este de obicei bilaterală, uneori asimetrică însoțită frecvent de edem periorbital. Se manifestă prin fixitatea și strălucirea privirii, lărgirea fantei palpebrale, protruzia globilor oculari — dînd feței o expresie tragică. Este însoțită de unul sau mai multe semne oculare : asinergie oculopalpebrală, asinergie oculofrontală, lipsa de convergență a privirii, retracția pleoapei superioare etc. În unele cazuri edemul palpebral poate evolua rapid, semnele oculare se accentuează, protruzia globilor oculari crește, ulcerarea corneei, infecția, perforarea spontană a globului, exorbitarea.

Diagnosticul pozitiv se stabilește prin existența triadei simptomatice ; tireotoxicoză, gușă, exoftalmie și este confirmat prin probe de laborator și funcționale : metabolism bazal mult crescut : PBI și RIC crescute, scintigrama — într-o gușă nodulară — dozarea TSH-ului și LATS-ului ; proba Werner negativă sau indiferentă, excreția de creatină crescută,

Scanned with OKEN Scanner

calcemia și calciuria ; fosforemia și fosfaturia ; colesterolul scăzut ; glicemia ; EKG, EMG, EEG etc.

Patogenie

Cercetările anterioare considerau tireotoxicoza, hiperplazia tiroidei, exoftalmia, că fiind determinate de excesul de tireotrop hipofizar (TSH). De cîțiva ani s-au folosit numeroase metode pentru a demonstra existența în circulație a unor cantități crescute de TSH, în boala Graves-Basedow. Toate eforturile nu au dus la rezultatul scontat, dar în cadrul acestor cercetări, Adams și Purves (1956), folosind o tehnică nouă, au pus în evidență existența unui factor de stimulare tiroidiană, diferit de TSH în special prin durata sa de acțiune (*long-acting-thyroid-stimulator*, LATS). Cercetările, reluate de McKenzie (1965) demonstrează că acțiunea produsă de LATS este maximă 8—16 ore, iar a TSH 2 ore, după care scade imediat. S-a arătat că această durată prelungită de acțiune se datorește timpului mai îndelungat de înjumătățire în sînge ; că LATS este capabil să inducă hiperplazia tiroidiană, o acumulare crescută de hormoni tiroidieni și că acțiunea sa este independentă de hipofiză, deoarece apare și la animalul hipofizectomizat. *In vitro*, LATS stimulează oxidarea glucozei tiroidiene și turnover-ul fosforului fosfolipidic. Este evident că LATS nu are originea în hipofiză. Evidența naturii gamma globulinice a LATS s-a demonstrat prin faptul că acțiunea sa poate fi prevenită dacă serul conținînd acest material este întîi tratat cu anticorpi umani antiglobulină. Toate experiențele efectuate au dus la concluzia că boala Graves-Basedow trebuie considerată ca fiind produsă prin fenomene autoimune.

Concepția că LATS are un rol patogenic în majoritatea manifestărilor bolii Graves-Basedow a devenit evidentă. LATS s-a găsit la 60% din bolnavi. Poate că evidența cea mai convingătoare că LATS produce boala Graves-Basedow este adusă de forma neonatală. Femei cu boala Graves-Basedow, cu ser pozitiv pentru LATS, nasc copii cu gușă, exoftalmie și tireotoxicoză.

S-a pus în evidență în serul animalelor cu exoftalmie inclusă o substanță : EPS. Desigur că mai rămîn multe elemente de elucidat în patogenia bolii Graves-Basedow.

Factorii constituționali. Tendința bolii Graves-Basedow de a apărea la mai mulți membri ai aceleiași familii și cîte odată în cîteva generații, este bine cunoscută. *Factorul genetic* ar putea fi demonstrat prin originea sa autoimună. Acest fapt este sugerat de existența, la unii membri ai familiei, a unor tulburări sau boli autoimune, cum ar fi Hashimoto, anemia pernicioasă, autoanticorpii tiroidieni sau gastrici. Astfel, boala Graves-Basedow ar putea fi o manifestare a unei tulburări a toleranței imunologice determinată genetic. O strînsă legătură există, de asemenea, între *sex*, frecvența și aspectul manifestărilor clinice ale bolii Graves-Basedow, fiind preponderentă la femei, în special în perioada pubertății, a sarcinii și climacteriului ; simptomatologia este de asemenea mult mai zgomotoasă.

Fiziopatologia. Anomaliile psihopatologice pot fi incluse în trei categorii : cele determinate de excesul de hormoni tiroidieni, de metabolismul periferic al hormonilor și cele care reflectă dezechilibrul controlului homeostatic normal al tiroidei. Majoritatea producției glandulare este T4. Ra-

Scanned with OKEN Scanner

portul plasmatic hormoni tiroidieni-proteine este modificat, proporţia de T4 liber fiind crescută. Aceasta rezultă atît din creşterea totală a hormonilor, cît şi prin scăderea TBPA şi a activităţii TBG. Apare de asemenea o tulburare intrinsecă în metabolismul periferic al T4. S-a găsit o accelerare a turnoverului T4 în timpul ultimei faze, mult timp după rezolvarea tireotoxicozei.

Evoluţie. După Milcu, boala Basedow evoluează în patru etape : a) stadiul neurogen, cu simptomatologie nespecifică. Proba Werner pune diagnosticul. b) Stadiul neurohormonal, în care apare toată simptomatologia clinică şi creşte nivelul hormonilor tiroidieni circulanţi. c) Stadiul visceralizat, în care apar complicaţiile, în primul rînd cardiovasculare (fibrilaţia atrială şi alte aritmii, insuficienţa cardiacă), musculare, hepatice, psihice, oftalmologice etc. d) Stadiul caşectic, final, în cazurile netratate.

Tratament. a) Primul tratament curativ va fi cel de sedare : tranchilizante, rezerpina (acţionează asupra hipotalamusului, a substanţei reticulate, inhibă secreţia de TSH, are acţiune simpaticolitică) ; barbiturice ; hidrat cloral ; amital Na ; b) simpaticolitice (propranolol) ; c) antitiroidiene de sinteză (derivaţii tioureii, tiouracilului şi imidazolului). Se administrează oral, în doze de atac de 400—600 mg/zi şi după dispariţia simptomatologiei cardinale — doze de întreţinere, 200—300 mg/zi pentru metiltiouracil ; 40—80 mg/zi doze de atac şi 20—40 mg/zi doza de întreţinere pentru metilmercaptoimidazol ; d) soluţie lugol 1—6 picături/zi ; e) eventual prednison — blochează biosinteza hormonilor tiroidieni. Se asociază vitamina A — (600 000 U săptămînal) pentru rolul ei antitiroidian ; vitamina C (500—1 000 mg/zi) pentru insuficienţa CSR creată ; vitamina B_1, vitamina B_{12}, vitamina B_6 anabolizante. În complicaţiile viscerale se adaugă medicaţia necesară visceropatiei respective. Regim alimentar echilibrat, cu eliminarea excitantelor ; climatoterapie (să nu depăşească 800 m altitudine) ; climatul marin şi expunere la soare sînt interzise.

Tratament radical.

Iodul radioactiv este indicat în general bolnavilor care au depăşit 40 de ani, cardiopaţilor, în recidive şi celor cărora le este contraindicat tratamentul chirurgical. Tratamentul chirurgical este indicat fie din momentul diagnosticului (guşi retrosternale, guşi multinodulare cu tireotoxicoză, adenomul toxic) sau după un tratament medical bine condus, după cel puţin şase luni, care nu a dat rezultate.

Alte forme clinicopatogenice de hipertiroidism.

Hipertiroidia benignă (tireotoxicoza neexoftalmică) are o simptomatologie asemănătoare bolii Graves-Basedow, însă fără exoftalmie edematoasă evolutivă. Terapia sa este asemănătoare cu a bolii Basedow, în funcţie de vîrstă, gravitate, volumul şi preexistenţa hiperplaziei tiroidiene : — *Medical* — antitiroidiene de sinteză, tranchilizante, corticoterapie şi vitaminoterapie. — Iod radioactiv. — Tiroidectomie după prealabilă pregătire corectă şi intensă preoperatorie.

Adenomul toxic se caracterizează printr-un nodul tiroidian hipersecretant, tireotoxicoza se instalează rapid, este intensă, cu visceralizarea car-

Scanned with OKEN Scanner

diacă, rapidă ; rezistă la tratament antitiroidian. Diagnosticul pozitiv se face pe baza semnelor clinice coroborate cu scintigrama tiroidiană — captare crescută la nivelul nodulului, cu absența captării în restul parenchimului. Tratamentul este chirurgical.

Tireotoxicoza acută apare într-o tireotoxicoză în condiții variate : în absența tratamentului antitiroidian, prin intervenția unor factori traumatizanți, prin întrerupere bruscă a tratamentului cu soluție lugol, după tiroidectomie fără pregătire preoperatorie suficientă. Tireotoxicoza acută este declanșată de intoxicarea SNC prin cantități mari de hormoni tiroidieni la care se adaugă o insuficiență corticosuprarenală acută (M i l c u). Criza se caracterizează printr-o exacerbare a simptomatologiei clinice, fenomenele neurologice situîndu-se pe primul plan. Apare tahicardia paroxistică, hipertermie ; vărsăturile și diareea, asociate cu transpirațiile profuze produc o intensă deshidratare ; prăbușire tensională ; colaps. Criza tireotoxică necesită un tratament de urgență : se administrează perfuzii cu ser glucozat și clorurat ; 100—500 mg hemisuccinat de cortizon ; 500—1 000 mg vitamina C ; 30—50 de picături soluție lugol ; ADC și acetat de hidrocortizon i. m.

5. Guşa şi cretinismul endemic

(Distrofia endemică tireopată)

Distrofia endemică tireopată (DET) este un proces morbid care cuprinde în diferite grade întregul organism, predominînd ca intensitate și apariție cronologică în tiroidă. După Șt. M i l c u, termenul de *distrofie* reflectă tulburările complexe care apar în diverse aparate și sisteme ; termenul de *endemică* arată marea extindere (de masă și de zone geografice) ; iar *tireopată,* pentru că boala este generată de tulburări care încep la nivelul tiroidei.

Boala este răspîndită pe toate continentele, în general în regiunile submuntoase. În țara noastră este prezentă pe ambele versante ale munților Carpați și Apuseni, în Maramureș și destul de frecvent în podișul Transilvaniei.

Simptomatologie și forme clinice. Nu trebuie să limităm această boală la procesul guşogen și să ignorăm multiplele tulburări endocrine existente în alte organe și glande endocrine, patologia creșterii etc. în strînsă legătură cu distrofia.

După intensitatea tulburărilor clinice, Șt. M i l c u diferențiază în distrofia endemică tireopată 3 forme clinice sau grade : forma oligosimptomatică (gradul I), forma endocrinopată (gradul II) și forma neuropată (gradul III).

1. *Forma oligosimptomatică* se manifestă clinic prin hipertrofia tiroidei fără tulburări aparente în alte glande endocrine, sisteme și aparate. Cercetările moderne au evidențiat totuși tulburări în biosinteza hormonilor tiroidieni și a secreției de TSH. La examenul semiologic după mărime, hipertrofia tiroidiană (guşa) poate fi : *mică,* atunci cînd este

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 31. Guşa mijlocie.

Fig. 32. Guşa mare.

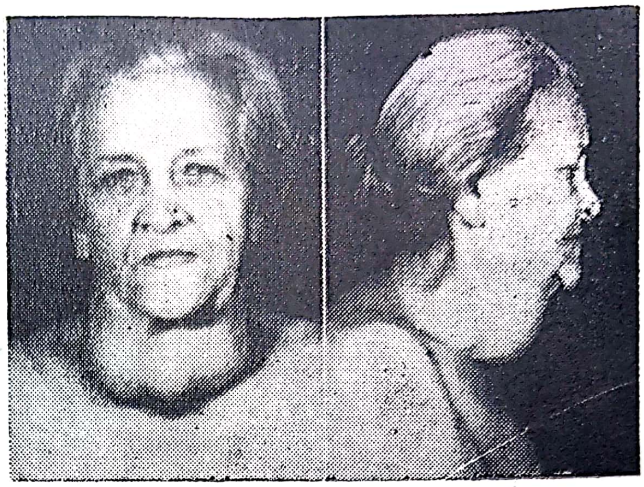


Fig. 33. Guşa voluminoasă.

vizibilă şi respectă forma tiroidei ; *mijlocie,* cînd volumul este de trei ori mai mare, dar nu depăşeşte muşchii sternocleidomastoidieni (fig. 31) ; *mare,* cînd inferior ajunge pînă la baza gîtului, superior la cartilagiul tiroid, iar lateral depăşeşte sternocleidomastoidienii (fig. 32) ; *voluminoasă,* cînd ajunge pînă la unghiul mandibulei (fig. 33) şi *gigantă,* cînd ocupă toată regiunea anterioară a gîtului şi ajunge în sus pînă la nivelul mastoidei, iar în jos poate plonja retrosternal.

După consistenţă, guşa poate fi *moale,* atunci cînd este recentă şi bogată în coloid ; *fermă,* datorită procesului de proliferare conjunctivo-vascular ; *dură,* cînd predomină procesul sclerogen şi *calcară,* cînd apar depozite fosfocalcice. După topografia procesului hiperplazic, guşa poate fi globală (cuprinde întreaga glandă), lobară sau istmică. Distribuţia lezională poate fi difuză (cuprinde întreaga glandă), uni- sau plurinodulară şi mixtă.

Guşa nodulară sau calcară ne arată că evoluează de multă vreme. Duritatea şi aderenţa de planurile profunde este suspectă de cancerizare. Guşa gigantă poate provoca compresiuni pe formaţiile anatomice vecine, dînd tulburări de circulaţie, deglutiţie, respiraţie, disfonie etc.

2. *Forma endocrinopată* se manifestă clinic prin apariţia leziunilor şi tulburărilor funcţionale în glandele endocrine şi consecutiv în întregul organism. Dintre tulburările endocrine care apar în legătură cu procesul guşogen sînt : hipotiroidia benignă, mixedemul congenital şi al adultului, mai frecvente în mediul rural, din zonele endemice ; guşa hipertiroidizată sau bazedowifiată mai frecventă în mediul urban din zonele endemice ; spasmofilia şi tetania asociată cu guşă ; tulburări gonadice ; criptorhidia, insuficienţa orhitică şi întîrzierea pubertară la ambele sexe, tulburări hipofizare : nanism, hipotrofie staturală, sindrom adiposogenital.

3. *Forma neuropată* apare în perioada embriofetală, este caracterizată prin tulburări grave ale sistemului nervos. Această formă clinică apare în focarele de endemie şi la descendenţii din părinţi cu distrofie endemică tireopată. În această categorie se încadrează :

Scanned with OKEN Scanner

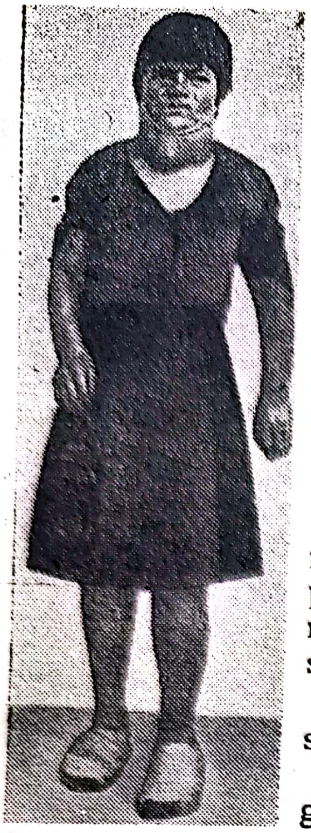


Fig. 34. Cretină cu guşe (Ancheta Danielopolu 1936).

Fig. 35. Cretin cu guşe (Ancheta Danielopolu 1936).

a) *Cretinismul endemic* (fig. 34, 35) este forma cea mai gravă de degenerescenţă fizică şi intelectuală, irecuperabil curativ. La examenul clinic cretinul endemic prezintă o întîrziere în dezvoltarea somatică pînă la nanism şi infantilism, cu capul disproporţionat de mare faţă de trunchi, cu fruntea mică şi nas turtit, buza inferioară răsfrîntă, gura largă, dinţi implantaţi, vicioşi şi cariaţi. Faţa prezintă semne de îmbătrînire precoce, cu o mimică inexpresivă şi rîs stupid. Bolnavii pot prezenta atiroidie, resturi de tiroidă aberantă sau guşă cu tulburări în biosinteza hormonilor tiroidieni.

Cretinismul prezintă mai multe grade de gravitate ;

— *Cretin complet*, cu dezorientare în timp şi spaţiu, nu recunoaşte persoanele şi obiectele înconjurătoare, pot fi surzi sau muţi şi emit sunete nearticulate. Au un mers greoi sau nu se pot mobiliza, prezintă tulburări sfincteriene ;

— *Semicretin* cu prezenţa funcţiilor vegetative, posibilitate de adaptare socială şi rudimente de limbaj ;

— *Cretinoid* cînd se poate exprima prin cuvinte şi gesturi şi este capabil de muncă fizică.

b) *Idioţia mixedematoasă* prezintă gradul cel mai înaintat al tulburărilor neuropsihice cu asocierea semnelor de mixedem congenital şi idioţie. Acest aspect clinic este descris la mixedemul congenital.

c) *Surdomutismul* datorat leziunilor analizorilor auditivi. Poate fi congenital sau dobîndit, total sau parţial. Bolnavii sînt de obicei purtători de guşă, cu hipotiroidism. Dezvoltarea sexuală este normală.

d) *Bîlbîiala* însoţită de uşoară insuficienţă tiroidiană şi uneori moderate tulburări psihice.

e) *Epilepsia* frecventă în zonele endemice, poate fi o consecinţă a procesului guşogen.

Etiologie

Pînă în prezent au fost incriminaţi multipli factori în etiologia distrofiei endemice tireopate. Şt. Milcu a clasificat factorii etiologici în factori determinaţi, adjuvanţi, predispozanţi şi genetici.

Dintre factorii determinanţi, cel mai important este carenţa iodică. Cantitatea de iod necesară pe 24 de ore pentru o persoană adultă este de minimum 100 micrograme. În regiunile cu DET, ingestia de iod este sub 100 micrograme/24 ore.

Factorii adjuvanţi sînt condiţiile economice, sociale nesatisfăcătoare : locuinţă neigienică, alimentaţia săracă în proteine, surmenajul, diverse intoxicaţii. Dintre factorii predispozanţi sînt incriminaţi : copilăria, pubertatea, menopauza, cînd guşa apare mai frecvent. Sexul feminin este mai frecvent afectat în timpul sar-

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 36. Guşe endemică familială. Ambii părinţi (dreapta) sînt cretini cu guşe. Patru dintre cei şase copii sînt cretini (Ancheta Danielopolu 1936).

cinii, alăptării şi dereglărilor ovariene. Factorii genetici pot constitui şi ei o cauză în apariţia distrofiei endemice tireopate. Părinţii cu guşă au mai frecvent descendenţi cu guşă sau cretini (fig. 36). Defectele enzimatice în biosinteza hormonilor tiroidieni pot constitui cauza apariţiei guşei simple, formei endocrinopate şi neuropate.

Patogenie — forma oligosimptomatică a bolii se explică prin creşterea reactivă a secreţiei de tireotrop şi apariţia în tiroidă a hipertrofiei şi hiperplaziei de compensaţie, care tinde să corecteze nivelul scăzut al hormonilor tiroidieni circulanţi din cauza aportului insuficient de iod. În acest fel apare guşa parenchimatoasă, care este urmată ulterior de guşa coloidă şi sclerocalcară. Trecerea la forma endocrinopată se explică în cazul insuficienţei tiroidiene, prin epuizarea funcţională şi apariţia leziunilor degenerative ireversibile, iar în caz de hipertiroidie prin apariţia unei secreţii excesive de hormoni tiroidieni, prin dereglarea mecanismului de *feed-back* adaptativ. Perturbările funcţiei tiroidei antrenează cu timpul o dereglare a întregului sistem endocrin ce caracterizează această formă clinică şi explică polimorfismul ei.

Forma neuropată, a distrofiei endemice tireopate, apare în urma leziunilor produse în sistemul nervos central, în perioada embrio-fetală, prin lipsa sau secreţia insuficientă a hormonilor tiroidieni.

Scanned with OKEN Scanner

Insuficient explicată este patogenia defectelor genetice în biosinteza hormonilor tiroidieni sau în anomaliile sistemului nervos central și ale altor sisteme și organe. După cercetări recente, par a fi datorate unor mutații.

Morfopatologia. După Șt. Milcu anatomopatologia procesului guşogen parcurge 3 stadii :

1. *Guşa parenchimatoasă* manifestată prin hipertrofie și hiperplazie celulară.
2. *Guşa coloidă* manifestată prin acumulare de coloid în foliculi.
3. *Guşa distrofică degenerativă* unde apar leziuni distrofice în celulele foliculare, vase, țesut conjunctiv, interfolicular și depozite calcare. Nodulul, care poate apărea în timpul procesului guşogen, este o hiperplazie localizată, care poate involua sau se poate transforma într-un adenom „cald" activ sau se poate maligniza.

Evoluție. Forma oligosimptomatică a bolii poate evolua într-o singură generație de la guşa simplă la forma endocrinopată, iar la generații succesive apare forma neuropată cu leziuni ireversibile în sistemul nervos central.

Profilaxie și tratament

Lupta împotriva distrofiei endemice tireopate se face profilactic și curativ. Tratamentul profilactic și curativ al acestei boli a dus la o scădere a morbidității în formele oligosimptomatice și endocrinopate și la dispariția formei neuropate, după 25 ani de combatere, după schema metodică elaborată de Șt. Milcu în regiunile în care această schemă a fost aplicată corect (fig. 37).

Profilaxia se bazează în primul rînd pe administrarea iodului sub formă de sare iodată. Iodarea sării de bucătărie se face cu 20 mg iodură de potasiu/kg, asigurîndu-se ingerarea minimă a 100 micrograme iod la un consum de 5 g de sare pe zi. Profilaxia cu tablete iodate este un alt mijloc de siguranță folosit în țara noastră, pentru profilaxia formelor embriofetală și infantilă. Tableta conține 1 mg de iodură de potasiu și se administrează în cantitate de 1/2 tabletă pe săptămînă copiilor sub 7 ani și 1 tabletă pe săptămînă, după această vîrstă. Femeile gravide și cele care alăptează primesc 2 tablete pe săptămînă.

Lupta profilactică împotriva acestei boli se duce și pe plan social, prin ameliorarea condițiilor de igienă generală și individuală, creșterea nivelului de trai, printr-o alimentație mai bogată în proteine, folosirea unei ape potabile, extinderea asistenței medicale gratuite etc. Industrializarea regiunilor submuntoase din țara noastră a dus implicit la creșterea nivelului de trai și la scăderea accentuată a morbidității prin această boală.

Tratamentul curativ este aplicat medical și chirurgical.

Se poate utiliza cu rezultate bune triiodotironina în doze de 20—80 micrograme/zi (1—4 comprimate de tiroton), obținîndu-se o reducere de volum pînă la dispariția guşei în peste 50% din cazuri. Tiroida uscată în doză de 4—8 cg pe zi a dat rezultate asemănătoare. Recent se folosesc combinații de triiodotironină și tiroxină în raport de 1 : 5 (T_4 100 μg + + T_3 20 μg pe tabletă), administrîndu-se 1—3 tablete pe zi.

Tratamentul curativ cu tiroidă uscată sau triiodotironină și tiroxină trebuie aplicat cel puțin 6 luni pentru a conclude asupra eficacității.

Scanned with OKEN Scanner

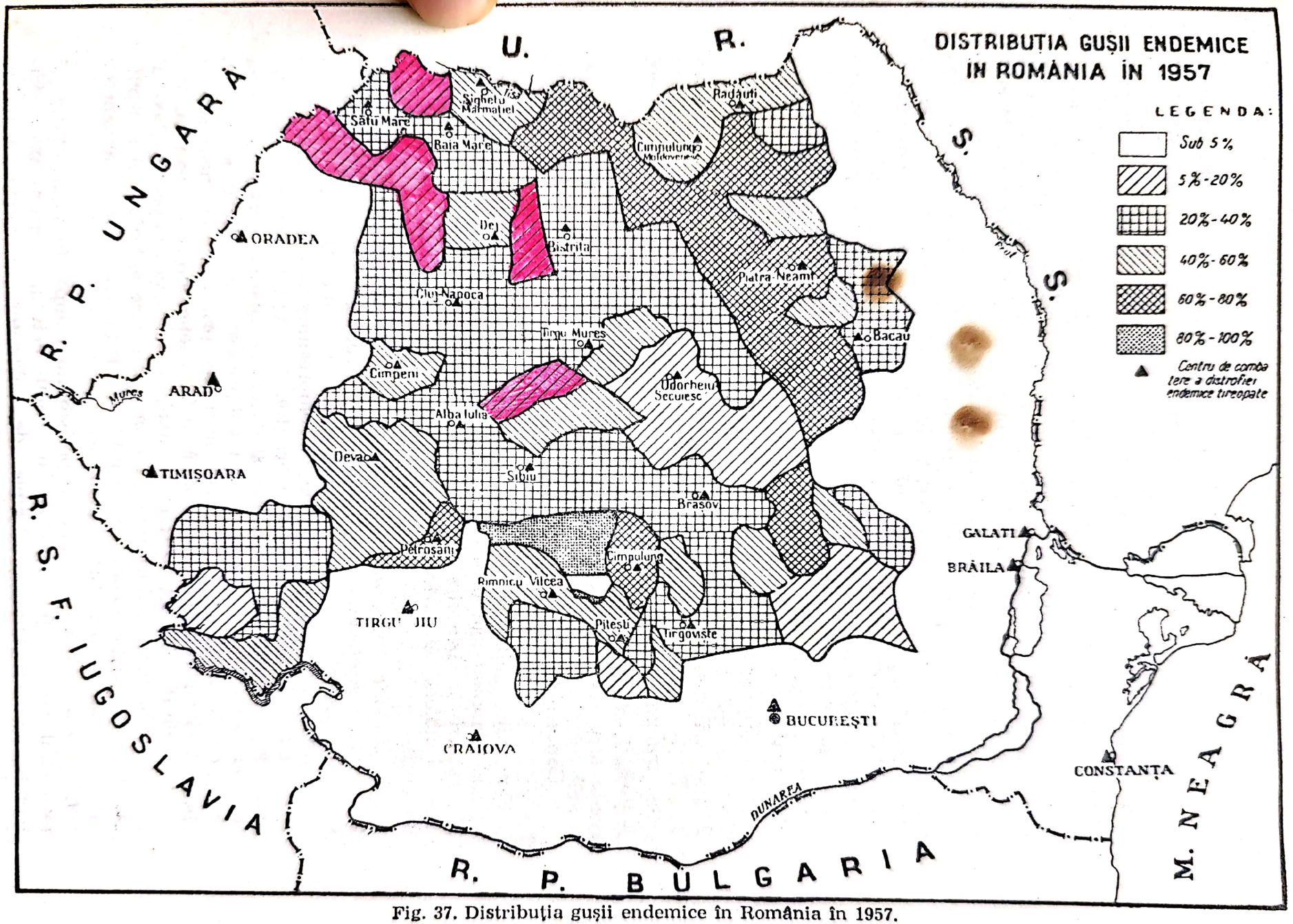


Fig. 37. Distribuția gușii endemice în România în 1957.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul curativ al formei endocrinopate se va conduce după indicaţiile terapeutice prescrise la fiecare categorie clinică în parte : mixedem, hipertiroidism, nanism, hipogonadism etc.

În forma neuropată maximum de eficienţă se poate obţine numai prin tratamentul profilactic al formei oligosimptomatice şi endocrinopate la părinţi. Leziunile sistemului nervos şi ale altor organe şi sisteme la aceşti bolnavi sînt ireversibile. În cretinism se vor administra hormoni tiroidieni, numai dacă bolnavul prezintă un grad de insuficienţă tiroidiană. Se va urmări o recuperare socială a bolnavilor cu tulburări de vorbire, de auz, sau a celor cu forme uşoare de debilitate mintală.

În tratamentul chirurgical al distrofiei endemice tireopate este necesară însuşirea unei tehnici adecvate de operaţie pe tiroidă, o pregătire preoperatorie de reechilibrare endocrină şi postoperatorie de consolidare. Intervenţia chirurgicală este recomandată în gușile mari, chistice, voluminoase, gigante, retrosternale, însoţite de tulburări de compresiune asupra căilor respiratorii, deglutiţiei şi circulaţiei.

Se recomandă, de asemenea, extirparea gușii nodulare care poate deveni hiperfuncţională sau neoplazică.

După tiroidectomia parţială pentru gușă bolnavul trebuie să urmeze timp de 1—2 ani un tratament de inhibiţie tireotropă cu tiroidă 7,5 cg la 2 zile, triiodotironină 20 μg, 1—2 comprimate pe zi sau combinaţia T_4+T_3 (1—2 tablete pe zi) sub controlul lunar al endocrinologului. Prin acest tratament se face profilaxia recidivei sau a apariţiei hipotiroidiei şi mixedemului.

6. Cancerul tiroidian

Cancerul tiroidian reprezintă o proliferare anormală de ţesut tiroidian, intens, diminuat sau deloc diferenţiat, depăşind limitele anatomice ale glandei prin invazie directă, metastaze apropiate sau la distanţă. Neoplaziile tiroidiene, mai frecvente la adulţi şi bătrîni, au o incidenţă de 0,1—0,3%.

Tablou clinic. Gușa uni- sau polinodulară, dezvoltată rapid şi cu duritate mare, poate sugera posibilitatea unei neoplazii (unele tumori pot fi şi de consistenţă moale, ca adenomul cu celule Hürthle). Tiroida este uneori dureroasă. Fenomenele de compresiune localizată sînt prezente cînd tumora atinge dimensiuni mari (fig. 38). Astfel prin compresiunea nervilor recurenţi apar răguşeală şi pareze de coardă vocală de partea corespunzătoare tumorii. Bolnavii mai pot prezenta : disfagie, tuse iritativă, crize de sufocări şi asfixie. În cazuri avansate, prin compresiunea venoasă apare stază jugulară şi intracerebrală cu fenomene clinice şi edem papilar. Metastazele (fig. 39) locale sau la distanţă determină compresia plexului cervical şi brahial, cu durere în gît şi braţ sau pareze, leziuni pleuro-pulmonare, tetraplegie. Febra neoplazică poate fi prezentă. În unele cancere apar şi semne de hipertiroidism moderat.

Diagnosticul clinic se pune cu probabilitate după simptomatologie şi examenul fizic. Este confirmat în timpul actului operator prin examenul anatomopatologic. Datele de laborator, examenul sîngelui,

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 38. Cazul NM, 59 ani. Tumoră tiroidiană de aproximativ 10/10 cm, ocupînd lobul drept și istmul (Colecția E. Milea).

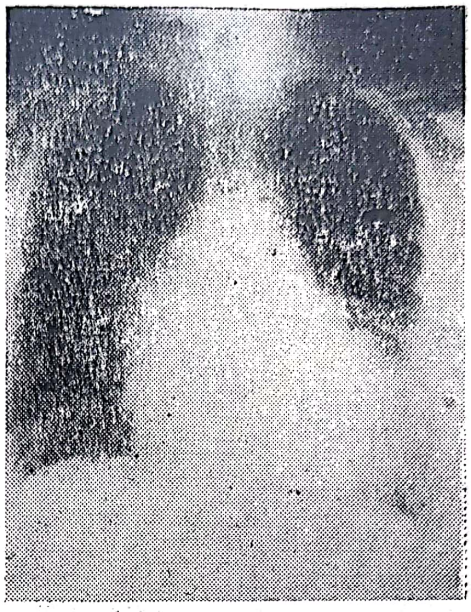


Fig. 39. Cazul NM, 59 ani. Metastază pulmonară în regiunea intercleidohilară dreaptă. Voalare neomogenă în jumătatea inferioară a cîmpului pulmonar stîng. Cord mărit global (Colecția E. Milea).

viteza de sedimentare, electroforeza proteinelor, autoanticorpii tiroidieni pot fi pozitive, ele nu sînt totuși semnificative. Captarea radioiodului este cel mai frecvent scăzută. Scintiscanograma (fig. 40) pune în evidență noduli reci, fixări neomogene și neregulate în parenchimul tiroidian și metastaze ganglionare sau la distanță, dacă acestea fixează iodul. Diagnosticul diferențial al tumorilor tiroidiene se face cu gușa uni- sau polinodulară, tiroiditele.

Evoluție. Cancerul tiroidian evoluează în cele 3 stadii : tiroidian (T), (nodul sau lobită) ; cervical și ganglionar (N) ; metastatic (M). În stadiul tiroidian, tumora se dezvoltă de cele mai multe ori într-un singur lob, invadează lobul opus direct, în cancerele anaplastice, sau pe cale limfatică în cancerele papilare și foliculare. În stadiul cervical sau extraglandular, tumora trece prin capsula tiroidei prinzînd mușchii cervicali, traheea și plexul neurovascular regional. Evoluția cervicală diminuă foarte mult șansele de supraviețuire. În stadiul meta-

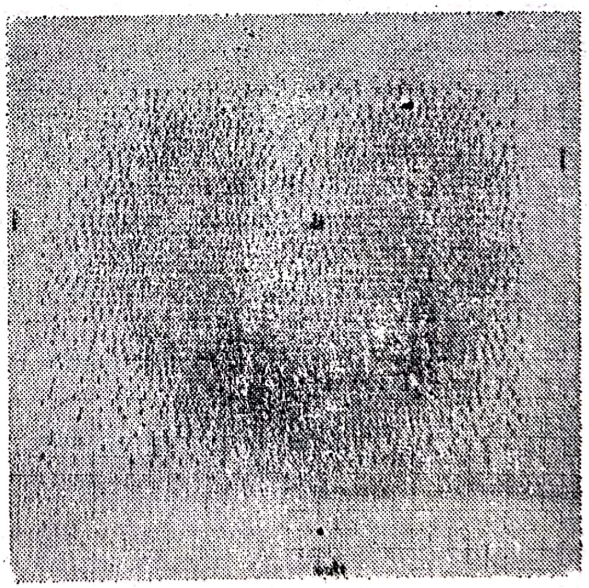


Fig. 40. Cazul NM, 59 ani. Scintigramă tiroidiană. Tiroidă global mărită cu fixare neomogenă. Zonă intensă de hipofixare în jumătatea superioară a lobului drept (Colecția E. Milea).

Fig. 41. Adenocarcinom tiroidian papilar.

static, cel mai frecvent apar metastaze ganglionare, apoi pulmonare, osoase și viscerale. Metastazele la distanță se produc pe cale vasculară și pot fi lipsite de simptomatologie specifică sau determină complicații pleuro-pulmonare, paralizii, nevralgii, în raport cu sediul și mărimea lor.

Etiologie. Este necunoscută. Se iau în discuție iradierea toracelui și a gîtului la copii, gușa endemică, boala Hashimoto, factori mutageni.

Morfopatologie. Se descriu: cancere epiteliale (adenocarcinoame și carcinoame) și mezenchimatoase. Adenocarcinoamele se realizează fără a desființa arhitectura specifică a țesutului tiroidian. Există adenocarcinoame diferențiate: papilar (fig. 41), folicular ș.a. Carcinoamele nediferențiate apar cînd malignizarea modifică profund structura glandulară a tiroidei. După tipul celular predominant sînt: carcinoame microcelulare, mezocelulare, gigantocelulare, polimorfe. Cancerele mezenchimatoase, fibrosarcomul, limfosarcomul, miosarcomul, angiosarcomul apar foarte rar. După gradul de malignitate se diferențiază: a) tumori cu malignitate mai redusă (adenocarcinomul folicular, papilar), care apar la tineri, au evoluție locală moderată, dau însă metastaze, cu răspuns bun la tratament; b) tumori cu malignitate mare (carcinomul microcelular, gigantocelular, limfo-, fibrosarcomul), cu sindrom local intens, nereactive la tratament. Se impune un diagnostic morfologic precoce.

Tratamentul curativ este cel chirurgical. Se practică de obicei tiroidectomia totală. Postoperator, în tumorile maligne care fixează iodul se dă iod radioactiv pentru liza completă a țesuturilor tiroidiene și metastazelor. Se procedează în modul următor: se determină iodocaptarea și scintigrama, se face tiroidectomia totală, iar la 30—45 de zile de la operație se administrează 150—200 mCi ^{131}I. După 2 luni se face control clinic și radiologic, cu repetarea radioiodoterapiei, dacă este cazul. Roentgenterapia se face în cazurile cînd tumora nu captează iod. Tratamentul hormonal al cancerului tiroidian urmărește blocarea tireotropului endogen și suprimarea simptomelor de hipotiroidism. Dozele întrebuințate frecvent sînt de 10—20 ctg. tiroidă, extract total sau 100—120 γ triiodotironină.

Prognosticul cancerelor tiroidiene este variabil în funcție de forma anatomopatologică, stadiul neoplaziei, vechimea bolii, vîrsta bolnavului și tratamentul aplicat.

7. Tiroiditele

Tiroiditele cuprind o diversitate de forme clinice cu etiologie și patogenie diferită, avînd comun inflamația acută sau cronică, microbiană sau virotică, specifică sau nespecifică a glandei tiroide. Apariția procesului inflamator într-o gușă preexistentă dă naștere unei strumite. De reținut rolul de „punct de apel" al unei guși preexistente (Ș t. M. M i l c u).

Se descriu : 1) tiroidita acută supurată și nesupurată ; 2) tiroidita subacută nesupurată ; tiroidita granulomatoasă sau boala De Quérvain sau tiroidita cu celule gigante ; 3) tiroidite cronice specifice (TBC, luetică) și nespecifice (boala Hashimoto, tiroidita cronică limfoidă și boala Riedl, tiroidita cronică lemnoasă).

Tablou clinic. Tiroiditele acute nesupurate au debutul brusc, cu frison, alterarea stării generale. Concomitent sau succesiv apare sindromul local caracterizat prin prezența durerii în loja tiroidiană cu iradieri spre ureche și mandibulă, exagerată la palpare și deglutiție. Tiroida se mărește de volum moderat însă rapid. Tegumentele sînt calde și roșii. Adenopatia laterocervicală este variabilă. În formele de tiroidite acute supurate, simptomele generale și locale sînt mult mai intense, iar la nivelul tiroidei apare o zonă fluctuentă, care poate abceda spontan. În tiroiditele subacute, inflamația tiroidei poate fi globală, localizată numai la un lob, sau sub formă nodulară și are caracter migrator. Ca semne generale apar : febra sau starea subfebrilă, frisoane, transpirații. Tiroiditele cronice specifice tuberculoase sînt foarte rare, evoluează sub formă miliară și focală-cazeoasă, ultima luînd aspectul unei tumefacții nodulare, însoțită de semnele impregnării bacilare. Tiroidita cronică luetică, este extrem de rară și caracterizată lezional prin gome. În boala Hashimoto se întîlnesc următoarele forme clinice : — cu gușă moale sau fermă și hipotiroidie ; — cu debut subacut și recăderi în puseuri ; — cu pseudo- sau hipertiroidism ; — cu debut de boală Basedow sau cu exoftalmie malignă ; — cu gușă nodulară (uneori noduli suspecți de neoplasm) ; — cu mixedem fără gușă, care reprezintă stadiul terminal. Există deci un polimorfism clinic care mimează aproape toată patologia tiroidiană. Tiroidita Riedl are un debut lent. Tiroida este mărită, dură, lemnoasă, fixă, fără adenopatie putînd determina fenomene de compresiune, tulburări respiratorii, neuropsihice, disfagie și hipotiroidie.

Diagnostic. În tiroiditele acute, diagnosticul pozitiv se face pe baza simptomelor locale, la care se asociază alterarea stării generale de tip infecțios. Există o creștere importantă a VSH, leucocitoză cu polinucleoză. RIC^{131} este foarte scăzută, cu revenire la normal după scăderea inflamației. PBI este normal sau ușor crescut pe seama dezintegrării proteinelor tiroidiene care sînt vehiculate în plasmă. MB este în raport cu febra. Autoanticorpii tiroidieni nu apar pînă în săptămîna a 6-a. În tiroiditele subacute, simptomele locale și generale se însoțesc de leucocitoză cu limfocitoză, creșterea VSH, a α -2-globulinelor și fibrinogenului. RIC^{131} este diminuată sau absentă și nu se modifică după TSH exogen. PBI este crescut dar fenomenele de hipertiroidie sînt rar întîlnite. Cromatograma hormonilor tiroidieni în plasmă evidențiază cantități crescute de mono- și diiodtirozină, legate de degradarea patologică a tireoglobulinei din țesutul inflamant. Scintigrama tiroidiană are o imagine neomogenă, posibil

să apară microlacune, nodul rece sau noduli calzi. Radioiodul se concentrează în anumite zone în contrast cu diminuarea sa în țesutul inflamat. În tiroidite De Quérvain, în afară de aceste modificări de laborator, puncția biopsie și biopsia operatorie ne precizează proliferări limfo-histiocitare cu caracter granulomatos și grupuri gigantocelulare pseudobacilare. În tiroiditele tuberculoase, diagnosticul este pus cu certitudine la intervenția chirurgicală și prin punerea în evidență a bacilului Koch. În boala Hashimoto, gușa evoluează de mai mulți ani, este însoțită de hipotiroidism și apare în special la femei în jurul vîrstei de 40 de ani. În tiroidite Riedl, diagnosticul pozitiv necesită de cele mai multe ori examenul histopatologic care evidențiază transformarea fibroasă a parenchimului tiroidian. Biochimic, VSH este moderat crescut sau normal, α 2 și γ globulinele de asemenea, anticorpii tiroidieni prezenți.

Etiologie. Formele acute și subacute apar în boli infecțioase microbiene și virotice, afecțiuni ale căilor respiratorii superioare, în infecțiile de focar faringo-amigdaliene. Tiroiditele cronice specifice apar prin localizarea infecției bacilare și luetice în tiroidă. Etiologia tiroiditei Riedl este necunoscută.

Patogenia. În formele acute, factorii microbieni sau virali pătrund în tiroidă pe cale sanguină, limfatică sau prin extensie de vecinătate. În formele subacute, reacția inflamatorie capătă un caracter polimorf, cu celule gigante. Mecanismul este toxico-alergic. În patogenia bolii Hashimoto sînt incriminate fenomene de agresiune autoimună.

Tratament. În tiroiditele acute profilaxia este posibilă prin tratamentul infecțiilor. Profilaxia strumitelor acute și subacute nesupurate se face prin tratamentul curativo-profilactic al gușii endemice și în special al celor nodulare. Tratamentul medical este adecvat formei clinice și constă în administrarea de fenilbutazonă, antibiotice, corticoizi de sinteză. Fenilbutazona, 400—600 mg, 10—15 zile, apoi 150—300 mg alte 15—30 zile, este administrată urmărind toleranța gastrică, retenția hidrosalină și leucograma. Antibioticele se dau în doze mari în primele 7—10 zile și mai mici în următoarele 15—30 de zile. Pentru corticoizi, dozele sînt variabile în raport cu preparatul utilizat. În perioada de atac, care este în medie 10—15 zile : Δ prednison, prednison 30—40 mg/24 h și dexametazon, superprednol 2—5 mg/24 h. Urmează o cură de consolidare cu $^1/_4$ din dozele de atac timp de 20—30 de zile la sfîrșitul căreia se face stimularea cu ACTH. Tratamentul cu tiroidă, extract total sau triiodotironină are acțiune favorabilă prin blocarea tireotropului. Vom administra de asemenea medicație antipiretică și analgetică. Tratamentul chirurgical se face în formele supurate. Roentgenterapia, cu 50—80r pe ședință, în total 300—700r, poate da rezultate bune fiind contraindicată sub vîrsta de 50 de ani. În tiroidita De Quérvain recurgem la corticoizi și triiodotironină timp îndelungat, de asemenea roentgenterapie. În tiroiditele cronice specifice facem tratamentul etiologic, iar în cele nespecifice, hormonoterapie, roentgenterapie și tiroidectomie.

Evoluție. Prognostic. Evoluția este fie scurtă, de cîteva săptămîni, pentru formele acute care au un prognostic bun, fie variabilă, durînd luni sau ani, pentru celelalte forme clinice al căror prognostic este rezervat.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. Astwood, E. B., *Clinical Endocrinology*, vol. I and II. Grune and Stratton, New York, 1960, 1968.
2. Huber, P., *International symposium on endemic goiter.* 1973, 74 suppl. 174, Acta Endocrinologica.
3. Ingbar, H. I., Woeber, A. K., *The thyroid gland.* În „Texbook of Endocrinology". Ed. Williams R. H., Saunders comp., 1968.
4. Milcu Șt. M., *Endocrinologia clinică.* București, Editura medicală, 1967.
5. Milcu, Șt. M., *Terapeutica bolilor endocrine.* București, Editura medicală, 1964.
6. Popovici, D., Săhleanu, V., *Hormonii și patologia cardiovasculară.* București, Editura medicală, 1966.
7. Selenkow, A., Ingbar, H. I., *Diseases of the Thyroid* — in Harrison's principles of Internal medicine. Ed. Mc. Graw, New York, 1970.
8. Simionescu, N., *Histogeneza cancerului tiroidian.* București, Editura Academiei, 1966.
9. Tașcă C., Ioan Doina., *Criterii de diagnostic morfologic precoce în proliferările maligne ale tiroidei.*, St. Cercet. Endocrinol., 1972, 23, 4, 235.
10. Tepperman, J., *Physiologie endocrine et métabolique.* Ed. Masson, 1969.
11. Wilkins, L., *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence.* Ed. Ch. Thomas, 1966.

Capitolul V

PATOLOGIA PARATIROIDELOR

1. Morfofiziologie, fiziopatologie

În organism calciul are două funcții majore : *mecanică* (sărurile de calciu formează structura țesutului osos) și *metabolică* (calciul ionic intervine în variate procese metabolice ca activarea unor sisteme enzimatice dependente de adenilatul ciclic, permeabilitatea de membrane, excitabilitatea neuromusculară, coagulabilitatea sanguină).

Ingestia de Ca este de 600—1 000 mg/zi, mai mare la gravide, în lactație și creștere. Absorbția de calciu este limitată la intestinul proximal. Transportul este efectuat de o proteină solubilă cu afinitate pentru calciu, sinteza ei fiind dependentă de vitamina D. Investigațiile cu calciu radioactiv (Ca^{45} și Ca^{47}) au arătat că absorbția intestinală de calciu este în medie 30%, scade cu vîrsta și imobilizarea. Excreția intestinală, aproximativ 100 mg/zi, nu apare influențată de acești factori, este în funcție de greutate și suprafața corporală. Excreția renală este între 150—300 mg/zi, iar diferențele în raport cu sexul sînt aparente, raportate la excreția de creatinină valo-

Scanned with OKEN Scanner

rile fiind egale. Ca total plasmatic este de 8,80—10,4/100 mg, sub formă liberă 47,5% legat în special de albumine 46% ; complexat 3,3% ($CaHPO_4$ 1,6%, citrat Ca 1,7%), în rest neidentificat. Fluctuaţiile zilnice ale calciului sînt minime (3%), independent de ingestie şi excreţie.

Stabilitatea calcemiei se datoreşte scheletului, care este rezervorul de calciu pentru organism. Prin interschimbul ionic de la nivelul suprafeţelor osoase necalcificate şi prin remaniere osoasă (depunere şi resorbţie) se produce un continuu schimb între ionii de calciu din circulaţie şi ţesut osos, al doilea proces influenţînd calcemia.

În depunerea osoasă sînt două etape : sinteza de colagen şi mineralizarea lui. Colagenul, sintetizat de osteoblaste, este o polipeptidă formată din aproximativ 1 000 de aminoacizi. În faza iniţială intracelulară, de protocolagen, colagenul este solubil. În faza extracelulară este convertit într-o formă insolubilă prin adăugare de glicoproteine. Hidroxiprolina provine din hidrolizarea prolinei. Colagenul insolubil formează osteoidul capabil de mineralizare. Valoarea hidroxiprolinei urinare reflectă valoarea formării de colagen. Eliminarea hidroxiprolinei este crescută în perioada de creştere şi în cazurile în care hormonii cu acţiune în creştere sau metabolismul osos sînt în valori excesive (hormonii de creştere, tiroidieni, paratiroidieni).

Mineralizarea este în funcţie de raportul dintre ionii de Ca şi HPO_4 din lichidul extracelular, creşterea produsului de solubilitate determină transportul mineralelor în ţesutul osos, iar scăderea determină transportul în sens invers. Unele observaţii sugerează intervenţia pirofosfatului în procesul mineralizării ; acţionează la nivelul suprafeţei colagenului blocîndu-i proprietatea de mineralizare. Spre deosebire de alte ţesuturi, valoarea pirofosfatului este redusă în ţesutul osos, la acest nivel fiind hidroxilat de pirofosfatază şi fosfatazele alcaline active, ceea ce permite mineralizarea.

În resorbţia osoasă rolul important revine osteoclastelor.

Calcemia este menţinută de un mecanism homeostatic care include acţiunile integrative ale hormonului paratiroidian, parathormonul (PTH), calcitoninei (CT) şi vitaminei D. Prin variate mecanisme aceşti factori acţionează asupra transportului de calciu, reglînd absorbţia, excreţia, depunerea şi resorbţia osoasă. Efectele se exercită şi la nivelul altor organe şi ţesuturi unde există transport activ de calciu.

Paratiroidele şi celulele C

Paratiroidele sînt în număr de 4 (2 superioare şi 2 inferioare) numărul lor putînd varia între 2 şi 6. Cele superioare derivă din punga a IV-a branhială, cele inferioare din a III-a, dar descind odată cu timusul care are aceeaşi origine. Ele sînt situate la polii lobilor tiroidieni, în contact cu peretele posterior. Paratiroide aberante, îndeosebi în mediastinul anterior şi posterior, sînt relativ frecvente. Dimensiunile medii ale unei paratiroide sînt 5/3/5 mm, iar greutatea lor totală în jurul a 120 mg. La copii paratiroidele sînt foarte mici, dezvoltîndu-se progresiv cu vîrsta. Parenchimul glandular este format din cordoane de celule epiteliale. S-au diferenţiat trei tipuri : celulele principale (bogate în glicogen), celulele clare (Wasserhelle sau Waterclear), o variantă a primelor, şi celulele oxifile. PTH-ul pare să se sintetizeze la nivelul primelor, rolul celulelor oxifile fiind încă neclar.

Scanned with OKEN Scanner

PTH-ul este format dintr-un lanț peptidic cu 84 de reziduuri de aminoacizi cu structura elucidată. La PTH-ul bovin a fost sintetizată prima porțiune de 34 aminoacizi. Secvența sintetizată are *in vitro* activitatea biologică identică PTH-ului natural, *in vivo* de 4 ori mai mică. Aceasta sugerează că activitatea biologică este conținută în prima secvență, dar secvența terminală este necesară pentru protejarea hormonului de degradare. Dozarea imunobiologică a PTH-ului introdusă recent este în studiu, unele discordanțe fiind interpretate ca datorite eterogenității hormonului circulant.

Sinteza și secreția PTH-ului este reglată de calciul ionic, eliberarea hormonului variind în sens invers concentrației lui *plasmatice*.

PTH-ul are acțiune hipercalcemiantă, menținînd concentrația Ca ionic în limitele normalului. În absența acestui hormon (după paratiroidectomie,) calcemia scade sub 6 mg/100 ml. PTH-ul controlează absorbția și excreția de calciu, metabolismul osos și alte organe sau țesuturi cu transport activ de calciu. Unele acțiuni sînt dependente de prezența vitaminei D necesară sintezei proteinei de transport a calciului, astfel stimularea absorbției intestinale de calciu și stimularea metabolismului osos, a depunerii și resorbției osoase cu predominența ultimei acțiuni. Efectele renale : creșterea *clearence*-ului de P, Na, K și reducerea *clearence*-ului de Ca și Mg, apar independente de vitamina D, de asemenea acțiunile asupra dentiției, cristalinului, sistemului nervos.

Ca mecanism de acțiune, ipotezele moderne sugerează că PTH-ul ar determina creșterea permeabilității membranelor celulare pentru calciu și activarea sistemelor adenil-ciclazei. Creșterea valorii adenilatului ciclic (cAMP) influențează distribuția calciului ionic intracelular între mitocondrii și citosoli, calciu citoselic activînd sistemele enzimatice interesate în diverse procese metabolice inclusiv a celor de resorbție osoasă. Ipotezele nu explică acțiunea complexă a PTH-ului, în special la nivelul țesutului osos.

Celulele C, denumire dată după descoperirea calcitoninei, sînt celulele inter- sau parafoliculare tiroidiene, cunoscute în trecut sub numele de celule arghirofile. Originea lor este discutată antodermală — din ultimul corp branhial — sau neuroectodermală. Celulele migrează în tiroidă, dar s-au găsit și în alte organe, de exemplu, în timus.

Calcitonina umană a fost izolată și structura identificată, monomer cu 32 aminoacizi și o punte disulfidică, secvențele de aminoacizi fiind diferite în raport cu specia. Hormonul a fost obținut pe cale sintetică. Sinteza și secreția CT-ei este reglată de ionul de calciu, eliberarea variind direct cu concentrația lui plasmatică.

Calcitonina produce hipocalcemie și hipofosfatemie. Efectul principal este la nivelul țesutului osos, se opune acțiunii PTH-ului și promovează stocarea rezervelor minerale. Unele observații susțin și un efect renal, crește *clearence*-ul Ca și Mg, dar și al P, Na și K, ultimele acțiuni fiind independente de PTH. CT nu apare cu acțiune la nivel intestinal.

Rolul CT în metabolismul mineral este încă neclar. Cel puțin la mamifere PTH-ul are rol major în reglarea metabolismului mineral, CT avînd rol accesor în special în ajustarea perioadelor de hipercalcemie. Patologia atribuită tulburărilor secreției de calcitonină este încă neclară. Valori excesive de CT s-au găsit în cancerul medular tiroidian.

Scanned with OKEN Scanner

2. Bolile paratiroidei

Hipoparatiroidismul

Tabloul clinic. Clinic, tetania se prezintă sub formă acută și cronică sau latentă. Forma acută este frecventă în formele de insuficiențe severe (tetania paratiroprivă), dar episoade acute apar și în tetania cronică decompensată de nevoi crescute de calciu sau de variate noxe. Manifestările acute, crizele de tetanie, sînt precedate de amorțeli sau crampe ale extremităților, urmate de spasm carpo-pedal, caracteristică spasmului carpal fiind „mîna de mamoș". În rare cazuri, în special la copii, apare stridorul laringian sau convulsii generalizate.

In tetania cronică bolnavii se plîng de oboseală, slăbiciune musculară, palpitații, paloare, amorțeli ale extremităților, crampe musculare, blefarospasm, spasme viscerale (esofagiene, gastrice, intestinale), vasculare (senzație de „deget mort") etc. Evidențierea tetaniei cronice se face prin cercetarea excitabilității neuromusculare : percuția facialului, care produce contracția mușchilor inervați de facial (semnul Chvostek) sau producerea spasmului carpal prin ischemie (semnul Troussau), de asemenea prin cercetarea tulburărilor trofice : piele uscată, cu sau fără dermatite exudative, păr uscat și rar, deformații și tulburări trofice ale unghiilor, cataractă lenticulară, la copii hipoplazii dentare și tulburări de smalț.

Examenele de laborator. Valorile calcemiei totale și a fracției libere sînt scăzute. Creșterea fosfatemiei apare caracteristică tetaniei — crizele nu apar obișnuit în hipocalcemiile cu hipofosfatemie (rahitism, exces de calcitonină). Calciuria scade secundar hipocalcemiei, fosfaturia este de asemenea scăzută. Fosfataza alcalină plasmatică și hidroxiprolina urinară sînt reduse, ambele reflectînd scăderea metabolismului osos. Se pot cerceta rezervele de PTH prin hipocalcemia indusă cu agenți chelatori (EDTA).

Examenele electrice arată : EKG cu prelungirea intervalului Q—T prin alungirea segmentului S—T, uneori anomalii ale undei T. EMG cu dublete și triplete pune în evidență activitatea repetitivă caracteristică contracției tetanice. EEG are deseori aspect modificat, descărcări de unde theta-delta, bilateral sincrone. Examenul radiologic poate pune în evidență densificarea osoasă, hipoplazii ale rădăcinii incisivilor, în unele cazuri cu hipoparatiroidism idiopatic sau familial, calcifieri punctate, bilaterale și simetrice ale ganglionilor bazali.

Diagnosticul diferențial mai important cu spasmofiliile normocalcemice neurogene. După K l o t z, în aceste cazuri ar fi totuși o scădere a fondului de calciu, normocalcemie cu hipocalcie tisulară. Din observațiile noastre, în spasmofiliile neurogene tulburările sînt mai complexe, deseori fiind însoțite de hipoglicemie și descărcări catecholaminice.

Manifestări tetanice pot apare și în unele condiții care modifică concentrația calciului plasmatic liber : alcaloza prin hiperventilație sau prin hipokaliemie.

Etiologia hipoparatiroidismului este variată. Cauza obișnuită este lezarea paratiroidelor în cursul operațiilor pe tiroidă, incidența fiind mai mare după tiroidectomiile totale (2—2,5%) față de cele subtotale (0,5%). Insuficiența paratiroidiană postoperatorie trebuie deosebită de hipocalcemiile

Scanned with OKEN Scanner

tranzitorii întîlnite post-operator în unele cazuri de tireotoxicoze. Acestea se datoresc fixării crescute a calciului de scheletul modificat metabolic prin excesul hormonilor tiroidieni („foame de calciu"). Forme severe de tetanie se întîlnesc uneori și după extirparea tumorilor paratiroidiene. Leziunile paratiroidiene după iradieri, hemoragii, infecții sînt rare. Hipoparatiroidismul idiopatic este de asemenea rar. Poate apărea la orice vîrstă, uneori avînd caracter familial. Unele examene necropsice au arătat aplazia paratiroidelor asociată sau nu aplaziei timice. La copil hipoparatiroidismul poate fi asociat moniliazei și (sau) insuficienței corticosuprarenale, în acest din urmă caz sugerîndu-se un proces autoimun.

Tetania neonatală tranzitorie este atribuită inhibiției paratiroidelor foetale prin hipercalcemia maternă. În cazurile de hiperparatiroidism matern, tetania poate fi severă. Tetania neonatală se mai poate întîlni asociată hipoglicemiei (suferințe foetale, mame diabetice).

Patogenia. Insuficiența PTH-ului determină scăderea absorbției intestinale de calciu, mobilizarea redusă a calciului osos. Hipocalcemia se însoțește de hipocalciurie dacă valorile calcemiei scad sub 7—8 mg/100 ml. Scăderea *clearence*-ului de fosfor se traduce prin hipofosfaturie și hiperfosfatemie secundară. Fenomenele de excitabilitate neuromusculară caracteristice reflectă tulburarea metabolică, mecanismul de producere a crizelor de tetanie este încă neclar ; se discută acțiunea competitivă a calciului ionic la nivelul joncțiune mioneurală.

Tratamentul urmărește readucerea calcemiei la valorile normale și este în funcție de forma clinică acută sau cronică. În formele acute, în special postoperatorii, cînd medicația orală este dificilă, se administrează în infuzie ClCa 15—30 mg/kilo corp timp de 4—5 ore ; se poate utiliza și calciu gluconic. Se mai poate administra extractul paratiroidian în doze de 50—150 USP la 12—24 de ore. Se asociază sedative, barbiturice, chlorat-hidrat. După trecerea crizei se continuă administrarea orală a calciului, ca în forma cronică, 3—10 g/zi lactat de calciu ; ClCa este superioară dar nu poate fi administrată îndelungat din cauza iritațiilor digestive. Regimul trebuie să fie sărac în fosfor, la nevoie săruri de aluminiu pentru reducerea absorbției intestinale de fosfor.

În forma cronică, extractele paratiroidiene sînt rar utilizate, sînt insuficient purificate și au efect toxic în administrare îndelungată. Se preferă tratamentul cu vitamina D, ergocalciferol sau dihidrochisterol. Primul se administrează în doze de 25 000—200 000 u/zi ; se începe cu doze mari, care se scad în raport cu corectarea calcemiei. Acțiunea vitaminei asupra resorbției de calciu și fosfor este insuficient elucidată, efectul fosfaturic putînd fi secundar hipercalcemiei. Tratamentul cu vitamine trebuie administrat sub control, episoadele hipercalcemice putînd fi datorate și alterărilor renale. În cazurile de rezistență completă, parțială sau intermitentă, s-a introdus cu bune rezultate 25 hidroxicholecalciferolul (25 HCC). În forma cronică se pot utiliza și preparate de calciu.

Profilaxia privește în special formele posttiroidectomiei. Creșterea incidenței observată în ultimul timp este atribuită utilizării excesive a antitiroidienelor de sinteză, în detrimentul iodului, în tratamentul preoperator.

Scanned with OKEN Scanner

Pseudohipoparatiroidismul

A fost izolat de Albright în 1942. Este o tulburare genetică legată de sex, recesivă, cu penetrație variabilă. În afara excitabilității neuromusculare, corelată hipocalcemiei, se caracterizează prin tulburări scheletice (chondrodistrofie atipică): statură mică, facies rotund, scurtarea metatarselor și metacarpelor, în special a primului, a celui de-al IV-lea și al V-lea metacarp. Uneori a mai fost semnalată demineralizarea osoasă și calcifieri ectopice, inclusiv calcifieri punctate ale ganglionilor bazali. Întîrzierea mintală este o altă caracteristică a sindromului.

Paratiroidele sînt prezente, hiperplazice. Prezența PTH-ului circulant și lipsa de răspuns la PTH exogen a sugerat o lipsă de răspuns a receptorului renal. După descoperirea calcitoninei s-a interpretat hipocalcemia ca datorată unui exces de calcitonină, hiperplazia paratiroidiană fiind considerată compensatorie și demineralizarea osoasă consecința PTH-ului crescut. Tiroidectomia n-a ameliorat sindromul și observațiile recente confirmă prima ipoteză a defectului de receptor. Tratamentul recomandat este cu săruri de calciu.

Pseudo-pseudo-hipoparatiroidismul este o variantă a sindromului, cu același tip de distrofie osoasă, dar fără hipocalcemie.

Hiperparatiroidismul

Tabloul clinic. Simptoamele sînt variabile în raport cu sindromul umoral, visceral, osos. Hipercalcemia moderată este asimptomatică, valorile crescute sînt însoțite de scăderea apetitului, greață, vărsături, constipație, poliurie cu polidipsie, deshidratare, hipotonie musculară uneori proximală sau pe un grup muscular, oboseală. Fenomenele viscerale se datoresc calcifierilor tisulare, depunerilor de microcristale în tubii renali și parenchim — nefrocalcinozei și, în condiții favorizante, formării de calculi, nefrolitiazei. S-au mai întîlnit calcifieri ale pancreasului sau calculi pancreatici, calcifieri ale capsulelor articulare, tendoanelor, conjunctivei. Modificările osoase apar evidente în evoluțiile îndelungate: deformări ale scheletului, mandibulei, toracelui, pelvisului, fracturi spontane ale oaselor lungi.

Examenele de laborator. Dozarea calciului total și liber plasmatic arată valori crescute în jurul a 13 mg/100 ml, valori foarte ridicate peste 15 mg, întîlnindu-se în carcinoamele paratiroidiene. În cazurile cu calcemie normală, se recomandă repetarea analizei. Proba la cortizon sau prednison (30—50 mg) timp de 5 zile, cu cercetarea zilnică a calcemiei poate preciza originea hipercalcemiei. Hipercalciuria, hiperfosfaturia și hiperfosfatemia secundară sînt caracteristice sindromului. Valorile fosfatazei alcaline sînt crescute, la fel și valoarea hidroxiprolinei urinare. Probele dinamice pot diferenția leziunile tumorale autonome de cele secundare, supresibile. Se cercetează *clearence*-ul de fosfor, care înainte și după perfuzie de calciu este nemodificat în tumori, se reduce în hiperplezii secundare prin inhibiția PTH-ului. Recent s-a introdus cercetarea directă a PTH-ului plasmatic prin metode radioimunologice.

Examenul radiologic arată calota cu aspect „mîncat de molii", decalcifieri subperiostale la falangele mijlocii, claviculă, femur, formații chistice

Scanned with OKEN Scanner

în mandibulă, coaste, pelvis, membre (fig. 42). Imaginile radiologice sînt asemănătoare pentru chisturi și tumorile brune, ultimele fiind mase solide formate de osteoblaste sau osteoclaste. Examenul radiologic pune în evidență și calcifierile tisulare.

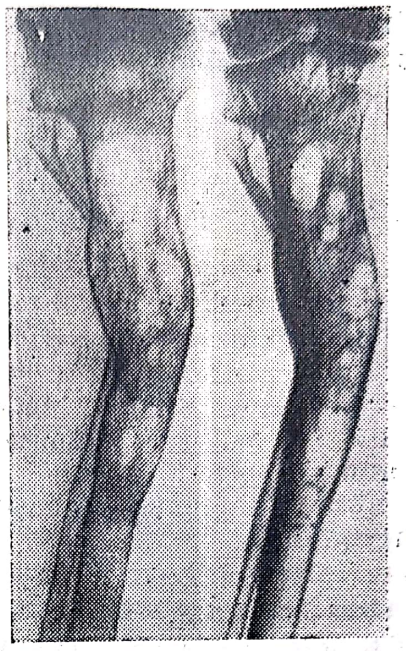


Fig. 42. Hiperparatiroidism. Radiografie a tibiei cu osteită fibrochistică.

Etiologie. Hiperparatiroidismul poate fi primar, secundar și terțiar. Hiperparatiroidismul primar se datorește de cele mai multe ori unei tumori paratiroidiene, adenom izolat (83%), rar multiplu (4,3%) sau carcinom (1,7%). Se mai poate datora unei hiperplazii primare a celulelor clare, interesînd toate paratiroidele (7,6%) sau hiperplazii pseudoadenomatoase ale celulelor principale (3,6%). Ultima formă, cu caracter ereditar, defect autosomal, cu transmisie dominantă, poate fi asociată altor adenoame endocrine (poliadenopatie endocrină). Hiperparatiroidismul cu caracterele formei primare poate fi produs și de PTH ectopic secretat de unele tumori ; carcinom bronșic, hipernefrom, hepatom.

Hiperparatiroidismul secundar poate apărea în afecțiunile cronice însoțite de hipocalcemie, în rahitismul primar și secundar tulburărilor gastrointestinale, în disfuncțiile tubulare renale (diabetul fosfatic, acidoza tubulară, sindromul Fanconi).

Forma terțiară reprezintă o formă secundară severă, care a devenit autonomă — hiperplazie adenomatoasă. A fost descrisă în sindromul de malabsorbție, bolile renale cronice. Formele terțiare au fost descrise și după homotransplante renale și hemodializă.

Patogenie. Secreția excesivă de PTH produce creșterea resorbției intestinale de calciu, creșterea mobilizării osoase, hipercalcemia și hipercalciurie, iar prin efect renal direct hiperfosfaturie hipofosfatemie secundară. În stimulările intense și prelungite apar calcifierile tisulare, în special renale, și leziunile osoase.

Tratamentul în forma primară este numai chirurgical. Tumorile mari sînt evidențiate prin examen clinic, dar deseori localizarea este dificilă, ele putînd evolua pe paratiroide ectopice. În hiperplazii ablația este subtotală, cu păstrarea a 30—50 mg țesut, din paratiroidele ușor accesibile, pentru a se reinterveni la nevoie. Recidivele sînt mai frecvente în hiperplazii, în adenoame rareori s-a semnalat apariția altui adenom. În evoluția postoperatorie, o atenție deosebită trebuie acordată cazurilor cu leziuni severe, care se pot însoți de hipocalcemii accentuate, în restabilirea homeostaziei osoase fixarea de calciu și fosfor fiind crescută.

Scanned with OKEN Scanner

În hiperparatiroidismul secundar se corectează cauza care determină producerea de calciu, prevenindu-se astfel și evoluția spre formele terțiare.

Bibliografie (Paratiroide)

1. Arnaud C. D., Tenenhouse A., *Parathyroid Hormone, Thyrocalcitonin and related drugs.* Intern. Enciclopedie of Pharm. and Therap. Pergamon Press 1970, 197.
2. MacIntyre Iain, *Calcitonin.* Proc. of. the Second. Intern. Symposion London 1969, W. Heinemann Med. Books LTD, 1970.
3. Milcu Șt. M., colab., *Endocrinologia Clinică,* București, Editura medicală, 1967.
4. Parhon C. I., *Opere alese,* vol. IV, București, Editura Academiei R.P.R., 1961.
5. Pitiș M., Petrescu St., Nicolescu Al., Chivu V., *Adrenergic beta-receptors in tetanic crisis.* În: „Rev. Roum. d'Endocr.," vol. 8, nr. 2, 1971, 165.
6. Rasmussen H., *Calcium Metabolism and Bone Disease. Clinics in Endocrinology and Metabolism,* Ed. Iain MacIntyre, W. B. Saunders Company LTD, London, 1972.

Capitolul VI

PATOLOGIA MEDULOSUPRARENALEI

1. *Morfofiziologie. Fiziopatologie*

Zona internă a suprarenalei, medulara, reprezintă o glandă endocrină distinctă. *Embriologic,* derivă din celule ectodermale migrate din creasta neurală primitivă, numite simpatogonii. Ele se vor diferența în feocromoblaste și apoi feocromocite (celule cromafine mature), care invadează suprarenalele sau vor da naștere la simpatoblaste (neuroblaste), dintre care unele se situează paravertebral și formează celulele ganglionare simpatice mature, altele fuzionează pe linia mediană formînd organul Zuckerkandl. Țesut medulosuprarenal accesoriu normal sau patologic poate fi găsit oriunde se află țesut nervos simpatic și celule cromafine, în special de-a lungul lanțurilor ganglionare simpatice și în organul Zuckerkandl, la capătul distal al aortei. *Hormonologic,* medulosuprarenala produce catecholamine, compuși fenolici dihidroxilați, și anume 80% adrenalină (epinefrina) și 20% noradrenalină (norepinefrina). Dopamina este un intermediar în biosinteza noradrenalinei, care pare să aibă un rol inde-

Scanned with OKEN Scanner

pendent în reglarea neuroendocrină. Noradrenalina este și neurotransmițătorul specific sistemului nervos simpatic.

Biosinteza catecholaminelor (fig. 43) are patru trepte, reglate de enzime specifice : tirozina → DOPA (dihidroxifenilalanină) → DOPAMINA (dihidroxifeniletilamina) → noradrenalină → adrenalină. Prima reacție limitează rata producției și poate fi blocată de alfa-metiltirozină. A doua reacție este inhibată competitiv de alfa-metildopa, a treia reacție de disulfiram (Antabuz (R)). Ultima treaptă, care apare depedentă de hidrocortizon, are loc exclusiv în medulosuprarenală și organul Zuckerkandl.

Depozitarea catecholaminelor are loc în granulele cromafine din citoplasma celulelor medulosuprarenale sau a terminațiilor nervoase simpatice. Granulele au rol de *rezervor*, în care catecholaminele sînt sintetizate dar și protejate de degradare enzimatică datorită legării cu ATP. Sînt eliberate sub acțiunea acetilcolinei și a calciului, pentru a acționa pe receptorii alfa- și beta-adrenergici. Medicamentele simpatolitice interferează formarea și eliberarea sau efectul pe receptori al catecholaminelor (fig. 44).

Metabolizarea catecholaminelor are patru căi : *a*) recaptarea în granulele citoplasmatice este principala cale de inactivare, fără degradare ; *b*) oxi-

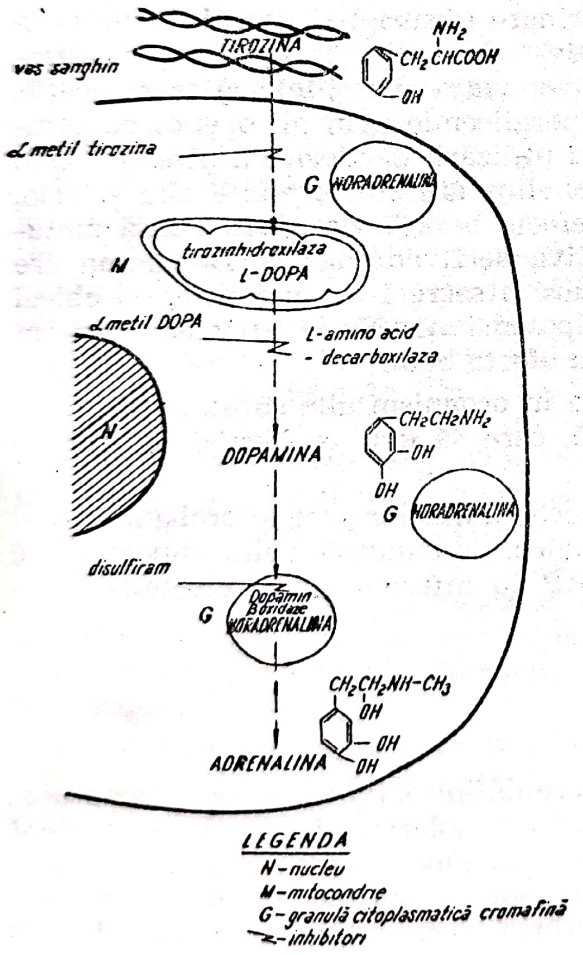


Fig. 43. Biosinteza catecholaminelor (după Wurtman, R, J. 1966 ; modificat).

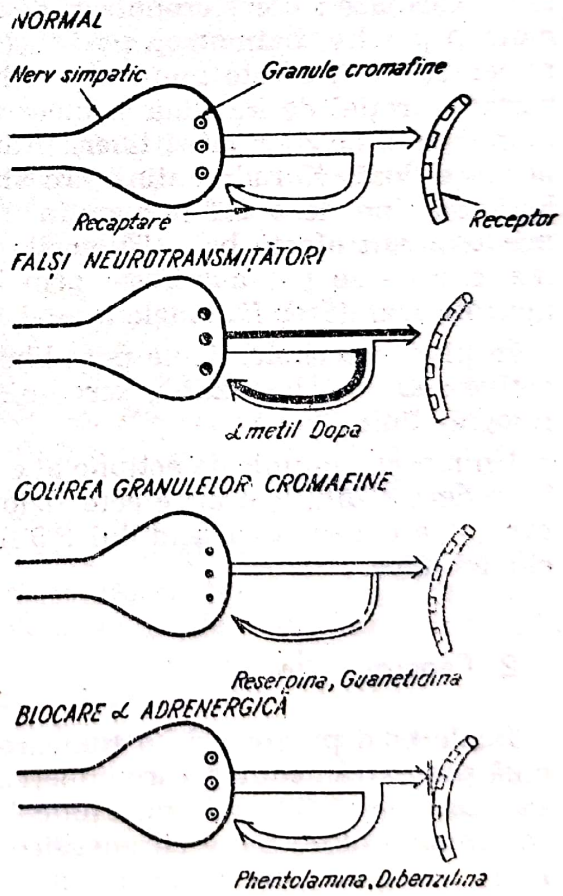


Fig. 44. Mecanismul de acțiune al unor medicamente simpaticolitice (după Melmon, K. L. ; 1968, modificat).

Scanned with OKEN Scanner

metilarea prin COMT (catecholamin-oxi-metil-transferaza) degradează 70% din catecholaminele circulante. Poate fi inhibată cu pirogalol ; *c*) monoaminoxidazele (MAO) catabolizează numai 2% din catecholamine. Pot fi inhibate cu pargylină etc. ; *d*) rinichiul excretă, sub formă liberă, 7% din adrenalină și noradrenalină. Produsul final de oxidare, comun adrenalinei și noradrenalinei, este incorect numit acidul vanilmandelic, (de fapt acid 3-metoxi-4-hidroximandelic : HMMA), iar al dopaminei, acidul homovanilic. Dozarea altor produși metabolici nu are importanță clinică.

Rolul fiziologic al medulosuprarenalei este dificil de determinat, deoarece este o sursă relativ minoră de catecholamine. După adrenalectomie bilaterală, scade rapid cu 80% excreția urinară de adrenalină, dar cea de noradrenalină rămîne relativ neschimbată, fiind produsă în toate terminațiile nervoase simpatice.

Fiziopatologic, cantități masive de catecholamine sînt produse de tumori cromafine, efectele lor fiind similare celor farmacologice. Efectele și receptorii de tip alfa asigură vasoconstricția generalizată a arteriolelor și venulelor, determinînd hipertensiune arterială sistolo-diastolică, bradicardie reflexă și paloare. Noradrenalina în doze mici are exclusiv efecte alfa. Efectele beta determină : *a*) inhibiția mușchilor netezi la nivelul arteriolelor musculare (vasodilatație), al bronhiolelor (bronhodilatație), al intestinului (constipație), al vezicii urinare (disurie) și uterului ; *b*) excitarea cardiacă : efect cronotrop pozitiv (tahicardie), inotrop pozitiv, dromotrop pozitiv, batmotrop pozitiv (favorizează aritmiile) ; *c*) transpirație, piloerecție ; *d*) efecte metabolice : hiperglicemie prin glicogenoliză, inhibarea secreției de insulină și blocarea utilizării periferice a glucozei prin mobilizarea acizilor grași liberi. Adrenalina are efecte mixte alfa și beta, la orice doză. Noradrenalina are și efecte beta la doze mari, însă metabolic rămîne de 5 ori mai puțin activă decît adrenalina. Dopamina are predominant efecte beta. Tumorile care o secretă — mai rare, de obicei maligne — se pot manifesta prin hipotensiune. Nu se cunoaște nici un neurotransmițător fiziologic numai cu efecte beta.

În plus, catecholaminele pot elibera în organism alte substanțe biologic active : kinine, histamină, serotonină, care să explice parțial simptomatologia clinică.

Un mecanism unic de acțiune al catecholaminelor pare improbabil, avînd în vedere multiplele lor efecte fiziologice. Se cunoaște rolul important pe care îl are formarea acidului 3′5′AMP ca intermediar al efectelor catecholaminice.

2. Feocromocitomul

Boala este produsă de o tumoare cromafină situată în medulosuprarenală sau extramedular, care eliberează catecholamine în exces, intermitent sau continuu, determinînd clinic hipertensiune arterială paroxistică sau continuă și alte semne adrenergice. Tumoarea este de obicei benignă, rareori malignă. Feocromocitomul reprezintă sub 0,1% din cazurile cu hipertensiune arterială. Apare la orice vîrstă, predominant în decadele 4—5. Uneori este familială. Adesea este asociată altor boli : neurofibromatoza, angiomatoza retinei, ataxie cerebeloasă, carcinomul medular

Scanned with OKEN Scanner

tiroidian sau hiperparatiroidism. Localizarea este intraabdominală, mai frecvent în aria suprarenalei. În 10% din cazuri, mai ales la copii, tumoarea este bilaterală sau multiplă. Localizările extraabdominale urmăresc lanțul ganglionar simpatic.

Simptomatologia clinică este determinată de proporția adrenalinei, noradrenalinei și dopaminei secretată, de modul intermitent sau continuu al secreției și de natura tumorii : benignă sau malignă. Tumorile maligne provin adesea din celule mai nediferențiate, care au concentrații mari de dopamină și a metabolitului său, acidul homovanilic, ceea ce favorizează apariția hipotensiunii ortostatice. Criza de hipertensiune paroxistică este declanșată de emoții, frig, palparea abdominală sau schimbare bruscă a poziției capului. Caracterizată subiectiv prin : cefalee, palpitații, dureri retrostrenale sau abdominale, anxietate ; obiectiv, prin paloare, transpirații profuze, piloerecție, tremor, hipertensiune arterială pînă la 300 mm Hg/150 mm Hg, cu tahicardie, uneori vărsături. Durata crizei variază între 10—15 minute și cîteva ore. Sfîrșitul crizei se însoțește de congestie tegumentară, transpirații, poliurie, bradicardie și prostrație, prin reacție vagală.

Hipertensiunea permanentă este prezentă la 50% adulți și la majoritatea copiilor și poate avea oscilații paroxistice. Se constată pierdere ponderală, transpirații, fenomene Raynaud, cefalee, tulburări vizuale și palpitații, tulburări psihice.

În ambele forme, palparea abdominală crește tensiunea arterială la 50% din cazuri, iar la 15% tumoarea este palpabilă abdominal.

Investigații

1) *Efecte metabolice* — glicozuria și hiperglicemia pot fi prezente în atacurile paroxistice, mai ales dacă se secretă multă adrenalină. Metabolismul bazal este de obicei crescut. Alți parametrii modificați, însă fără valoare diagnostică, sînt : creșterea hematocritului, a acizilor grași liberi sanguini și hipokalemie ușoară.

2) *Radiologic* — tumorile cromafine sînt evidențiate de radiografia abdominală pe gol în 20% din cazuri, de urografie intravenoasă cu tomografia ariei perirenale în 50% din cazuri, de radiografii toracice de față și OAS în formele toracice, paravertebrale. Retropneumoperitoneul este tot mai puțin utilizat de majoritatea autorilor, fiind traumatizant și dînd puține date suplimentare față de celelalte proceduri. Angiografia este utilizată la nevoie (tumoarea este nevascularizată).

3) *Catecholaminele plasmatice* se dozează numai în centre specializate. Valorile nu sînt diagnostice, existînd o suprapunere cu creșterea din hipertensiunea esențială. Normal, catecholaminele sanguine sînt sub 1 microgram/litru.

4) *Catecholaminele urinare* precizează diagnosticul :

a) *Acidul vanilmandelic* (HMMA = acid 3-metoxi-4-hidroximandelic) este produsul final de oxidare a 30—50% din catecholamine. Normal = 1—7 mg/24 ore. Rezultate fals pozitive la valori moderat crescute, după alimente care conțin vanilie, banane, cafea și aspirină. Rezultate fals negative în tumori cromafine mici.

b) *Adrenalina și noradrenalina urinară* — determinate fluorimetric. Valori normale : Adrenalină (A) 0—20 μg/24 ore ; Noradrenalină (NA) 10—70μ g/24 ore; Raportul NA/A normal 3/1—5/1; Dopamină <200μ g/24 h.

Antibioticele, clorpromazina, alfa-metil-dopa, bananele, emoţiile şi hipoglicemia dau rezultate fals pozitive. În feocromocitom se depăşesc 150 μg/24 ore noradrenalină şi 50 μ g/24 ore adrenalină.

c) *În formele cu atacuri paroxistice,* valorile catecholaminelor urinare pot fi normale între atacuri. În aceste cazuri, dozarea catecholaminelor se efectuează după 2 ore de la atacul spontan şi se compară cu excreţia timp de 2 ore din perioada de linişte. Valorile superioare ale normalului sînt : sub 0,05 μ g adrenalină, respectiv sub 0,20 μ g noradrenalină per mg de creatinină urinară.

d) *Raportul noradrenalină/adrenalină* ajută la localizarea tumorii : cînd adrenalina reprezintă peste 20% din valoarea totală, tumoarea este medulosuprarenală sau în organul Zuckerkandl. Raportul NA+A/HMMA este crescut în tumori mici, sub 5 g, cu capacitate mică de dezaminare şi este scăzut în tumorile mari.

e) *Dopamina, acidul homovanilic* cresc numai în feocromocitoamele maligne sau în neuroblastoame (peste 300 μg/24 ore).

5) *Testele de blocare.* Se foloseşte un blocant alfa-adrenergic cînd există hipertensiune arterială peste 170/100 mm Hg. *Phentolamina* este un blocant alfa-adrenergic, utilizat în suspiciune de feocromocitom, la doza 1 mg i.v. (Regitin(R) CIBA). În hipertensiunile hipercatecholice scade tensiunea arterială sistolică cu 35 mm Hg şi tensiunea diastolică cu cel puţin 25 mm Hg, pentru cel puţin 4 minute. Pericol de hipotensiune prelungită şi infarct miocardic secundar. Rezultate fals pozitive la pacienţi trataţi cu sedative, antihipertensive sau în uremie.

6) *Teste de provocare* — cînd dozările catecholaminelor urinare sînt negative.

a) *Histamina* 25 μ g i.v. eliberează catecholaminele din terminaţiile adrenergice (nu din tumoare). Tensiunea arterială sistolică creşte cu 20—80 mm Hg, cea diastolică cu 40 mm Hg, în feocromocitom. Se dozează catecholaminele urinare excretate timp de 2 ore. Rezultate fals negative sînt excepţionale. Testul este periculos, necesită injecţii i.v. cu phentolamine 5 mg pentru întrerupere.

b) *Tiramina* — 500 μg pînă la 2 000 μg i.v. determină un răspuns presor mai accentuat în feocromocitom decît în hipertensiune esenţială, durînd 2—3 minute. Acţionează pe terminaţiile adrenergice şi celulele cromafine. Ca şi după histamină, rezultatele fals negative sînt foarte rare.

c) *Glucagonul* 0,5—1 mg i.v. are aceleaşi efecte presoare.

Diagnosticul pozitiv este pus de semnele clinice, hipertensiune şi semne adrenergice, plus excesul de catecholamine şi/sau acid vanilmandelic urinar (fie în urina de 24 de ore, fie în cursul crizei spontane sau provocată medicamentos).

Testele farmacologice sînt necesare în mai puţin de 10% din cazuri. *Diagnosticul diferenţial* se face cu : 1. *Tireotoxicoza,* diabetul zaharat, stările de anxietate nevrotice sau psihotice. 2. *Hipertensiunea arterială esenţială* prezintă o formă clinică cu paroxisme. Există familii cu disfuncţie autonomă. Lipseşte excreţia crescută de catecholamine urinare. Probabil descărcarea de noradrenalină are loc exclusiv la nivelul sinapselor. 3. *Hipertensiunea arterială secundară* de alte cauze : renale etc. 4. *Carcinoidul şi mastocitoza* produc modificări vasomotorii cutanate, frecvent

Scanned with OKEN Scanner

diaree și bronhoconstricție, însă nu hipertensiunea arterială, iar în urină crește serotonina și produsul ei metabolic : acidul 5-hidroxiindolacetic și respectiv histamina și acidul 1,4-metil-imidazolacetic. 5. *Neuroblastomul,* cea mai frecventă tumoare a țesuturilor moi la copil, în primii 5 ani de viață, produce totdeauna un exces de catecholamine, însă rareori dă hipertensiune arterială. Tumoarea provine din simpatogonii sau simpatoblaste, forma nediferențiată malignă (simpatoblastom) sau provine din celule ganglionare mature, forma benignă (ganglioneurom) sau are origine mixtă, forma malignă (ganglioneuroblastom). Diagnosticul este dat de dozarea excesului de catecholamine urinare și localizarea tumorii radiologic (de obicei urografia intravenoasă). 70% din cazuri sînt diagnosticate în faza metastatică. Diferența de feocromocitom constă în absența adrenalinei și excesul unei mixturi de noradrenalină, dopamină. Examenul histologic precizează tipul tumorii. Prognosticul este greu de formulat. Cu cît copilul este mai mic, succesul terapeutic este mai mare. Chirurgia, radioterapia și chimioterapia sînt eficiente.

6. *Ganglioneuromul sau ganglioneuroblastomul* cu diaree cronică apoasă apare la copii. 7. *Hiperplazia medulosuprarenală,* în discuție, este un sindrom hipercatecholic netumoral, cu aceleași forme clinice cu feocromocitomul.

Etiopatogenie. Apariția feocromocitomului depinde de o genă autosomală dominantă. Se produc tumori cromafine, ale căror celule — feocromocite sau feocromoblaste — au uneori caracter malign (vezi fiziopatologia).

Evoluția. Variabilă, de la cîteva luni la zeci de ani. Frecvența și gravitatea crizelor cresc progresiv. Deces obișnuit prin complicații : edem pulmonar, infarct miocardic sau cerebral, colaps. *Complicațiile* — cerebrale, cardiace, renale sau oculare, caracteristice hipertensiunilor arteriale oscilante. *Tratamentul* este chirurgical, după echilibrarea pacientului cu blocanți alfa- și beta-adrenergici. Se operează numai în servicii specializate.

În formele maligne cu metastaze, inoperabile, roentgenterapia ca și substanțele antineoplazice dau rezultate slabe. Se administrează blocanți alfa-adrenergici : phenoxibenzamina 40—120 mg/zi *per os* și beta-adrenergici : propanolol 120—200 mg/zi. Deoarece aceste medicamente favorizează apariția hipertensiunii postoperatorii, unii autori preferă inhibitori ai sintezei : alfametildopa (Dopegyt ® 0,75—1 g/zi per os. În cazul crizei hipertensive paroxistice, ea este blocată cu phentolamină 5—10 mg i.v. (Regitin (R)). Acest medicament este greu tolerat in tratamentul de durată, per os (50 mg la 4—6 ore) și în aceste cazuri are efecte imprevizibile, uneori hipertensive. *Prognostic.* În formele benigne, prognosticul *quod ad vitam* este bun, dacă nu apar complicații. În formele maligne, prognosticul este rezervat. Normalizarea catecholaminelor urinare postoperator este indicele succesului terapeutic.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. Cone, Th. E., Greenberg, R. E., Voorhess, M. L., *Disorders of catecholamine metabolism.* În: Gardner L. I. (ed.) *Endocrine and genetic diseases of childhood*, Saunders Co., Philadelphia, London, p. 757—788, 1969.
2. Melmon, K. L., *Catecholamines and the adrenal medulla.* În: Williams, R. (ed.), *Textbook of Endocrinology*, Saunders, Philadelphia, p. 379—400, 1968.
3. Stoica, T., Coculescu, M., Chivu, V., Iosif, G., *Crize adrenergice funcționale cu hipertensiune arterială paroxistică.* În: „Medicina internă", 22, 1970, 1 : 61—66.

Capitolul VII

PATOLOGIA CORTICOSUPRARENALEI

1. Morfofiziologie și fiziopatologie

Anatomie. Glandele suprarenale sînt situate la polul superior și spre marginea internă a fiecărui rinichi, avînd o greutate care variază între 5 și 7 g.

Irigația este asigurată de trei sisteme arteriale, superioare, medii și inferioare, provenind din diafragmaticele inferioare, renale și aortă. Întoarcerea venoasă este asigurată de venele suprarenale, care în dreapta se varsă în cava inferioară, iar în stînga în vena renală.

Limfaticele formează plexuri situate subcapsular și medular. Inervația suprarenalei provine din ganglionul semilunar, marele splanchnic și frenic.

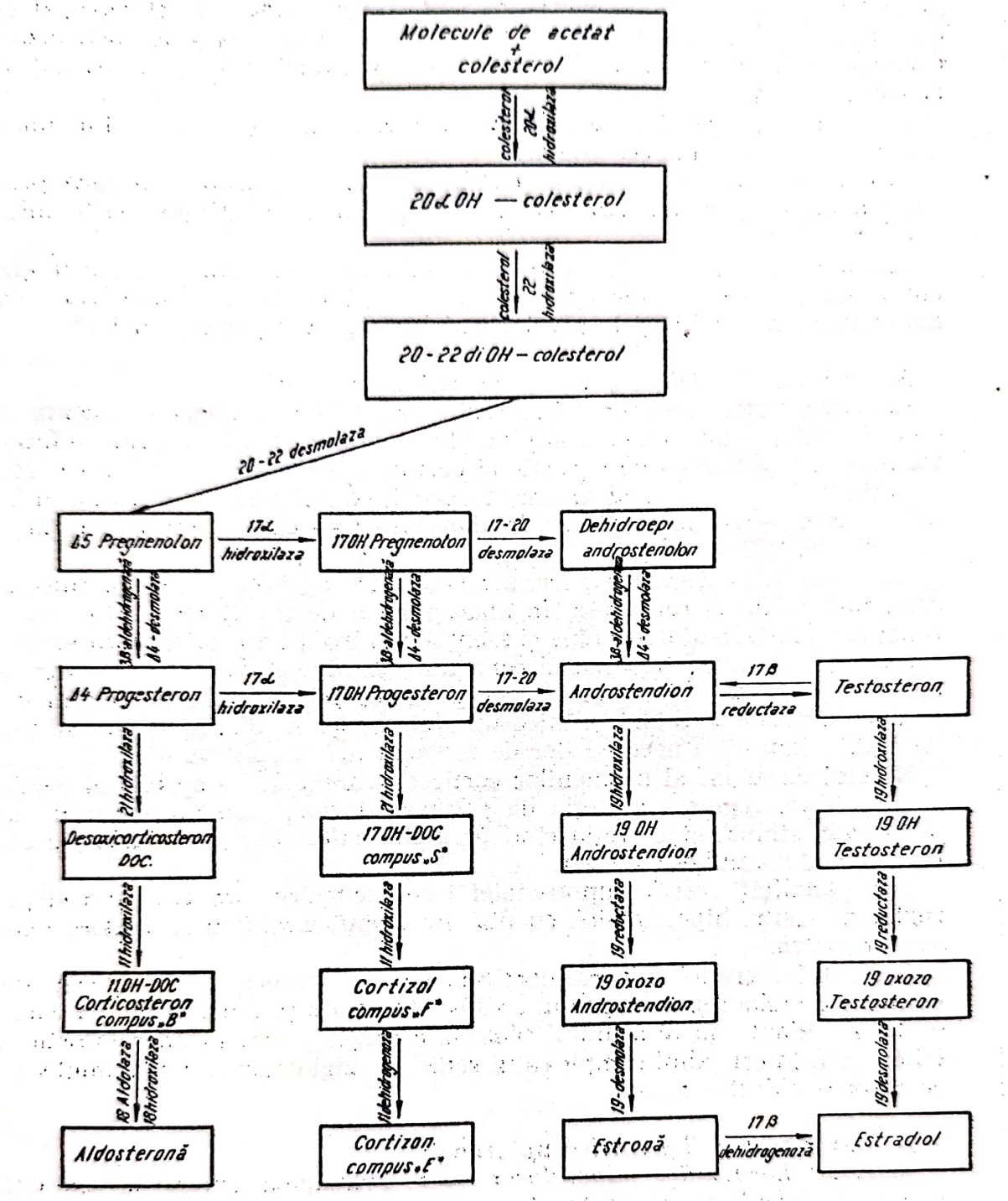
Corticosuprarenala este formată din trei zone perfect distincte, numele fiecăreia fiind dat de arhitectonica elementelor celulare : A) *Zona glomerulară* este pătura cea mai externă și mai subțire, formată din celule mici, rotunde, dispuse în grămezi, amintind glomerulii renali ; B) *Zona fasciculată*, situată median, este stratul cel mai reprezentativ al corticosuprarenalei, formată din celule mari, poligonale, cu nuclei sferici, așezate în cordoane sau fascicule ; C) *Zona reticulată*, cea mai profundă, este formată din celule mici situate în rețea.

Fiziologia. Funcția corticosuprarenalei se leagă intim de structura sa histologică. Astfel, glomerulara secretă hormonii mineralocorticoizi ; fasciculata — hormonii glucocorticoizi, iar reticulata — hormonii sexoizi.

Biosinteza hormonilor corticosuprarenali (tab. 7) recunoaște ca material de bază colesterolul și moleculele simple de acetat, care prin multiple trepte intermediare, prin intervenția unor enzime de tip hidroxilaze sau dehidrogenaze ajung la compusul Δ 5 Pregnenolon, cap de linie în biosinteza tuturor grupelor hormonale. Fiecare zonă corticosuprarenală

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7


Molecule de acetat + colesterol
colesterol 20α hidroxilaza
20α OH — colesterol
colesterol 22 hidroxilaza
20-22 di OH – colesterol
20-22 desmolaza
Δ5 Pregnenolon
17α hidroxilaza
17OH Pregnenolon
17-20 desmolaza
Dehidroepi androstenolon
3β-oldehidrogenază Δ4-desmolaza
Δ4 Progesteron
17α hidroxilaza
17OH Progesteron
17-20 desmolaza
Androstendion
17β reductaza
Testosteron
21 hidroxilaza
11 hidroxilaza
19 hidroxilaza
Desoxicorticosteron DOC.
17 OH-DOC compus „S"
19 OH Androstendion
19 OH Testosteron
19 reductaza
11OH-DOC Corticosteron compus „B"
Cortizol compus „F"
19 oxozo Androstendion
19 oxozo Testosteron
18 Aldolaza 18 hidroxilaza
19-desmolaza
Aldosteronă
Cortizon compus „E"
Estronă
17β dehidrogenază
Estradiol
Corticosteron
Aldosteron
Cortizol
Cortizon
Estronă
Estradiol
Estriol
Testosteron
HORMONII MINERALOCORTICOIZI
HORMONII GLUCOCORTICOIZI
HORMONII SEXOIZI

prezintă o baterie enzimatică ce-i permite sinteza numai a unui anumit grup hormonal. Astfel, glomerulara sintetizează mineralocorticoizii, dezoxicorticosteronul şi aldosterona, fasciculata sintetizează glucocorticoizii : cortizolul şi cortizonul şi reticulata hormonii sexoizi androgenii, estrogeni şi progesteronă.

Urmărirea procesului de biosinteză, a enzimelor şi a nivelului unde intervin, este redată în schema nr. 7

Circulaţia hormonilor corticosteroizi la nivelul plasmei se face prin legarea lor de proteine (transcortină) şi numai în cantitate foarte mică sub formă liberă.

Metabolizarea lor se produce la nivelul ficatului prin sulfo sau glicurono-conjugare sau hidrogenare sub formă de tertahidroderivaţi. În majoritate sînt eliminaţi la nivelul rinichiului, iar o parte prin bilă.

Mecanismul de reglare a secreţiei corticosuprarenalei

Reglarea corticosuprarenalei se realizează printr-un mecanism complex — cibernetic — avînd centri la nivelul sistemului nervos central — hipotalamus şi hipofiză — de o parte, şi corticosuprarenală de cealaltă parte.

Stimulii hipotalamici se transmit spre hipofiză prin intermediul unui neurosecret — *corticotrophin releasing factor* — care asigură secreţia şi excreţia de ACTH.

ACTH-ul stimulează toate trei zonele corticosuprarenalei, cu predilecţie zona fasciculată şi reticulată. În afara rolului de întreţinere a tonusului funcţional, ACTH-ul determină şi menţinerea trofică a corticosuprarenalei.

Starea de tonus funcţional al cortexului şi hipotalamusului este determinată de stimulii intero şi exteroceptivi recepţionaţi. Corelat cu modificările din aceşti centri, corticosuprarenala îşi modifică, la rîndul ei, secreţia, adaptînd-o necesităţilor de moment ale organismului.

Nivelul circulant al hormonilor corticosuprarenalei, în special al cortizolului liber, reglează secreţia de *releasing-factor,* prin mecanismul de *feed-back,* stimulînd secreţia cînd nivelul corticoizilor este scăzut, inhibînd-o cînd nivelul este crescut.

Funcţionalităţii corticosuprarenalei i se recunoaşte un ritm circadian, reglat de centri hipotalamici, cu pisc în timpul dimineţii şi scădere maximă noaptea.

Controlul secreţiei mineralocorticoizilor este în principal asigurat de volumul circulant şi de raportul sodiu-potasiu din plasmă. Scăderea volumului circulant sau al sodiului plasmatic creşte secreţia mineralocorticoizilor, prin intermediul complexului renin — angiotensină care stimulează secreţia de aldosteron.

Acţiunea hormonilor corticosuprarenali

Acţiunea hormonilor mineralocorticoizi. Principala acţiune se exercită pe metabolismul apei şi electroliţilor. Ei scad eliminarea sodiului din organism, scad eliminarea apei, cresc eliminarea de potasiu. Acţiunea se exercită la nivelul tubului renal distal, determinînd o reabsorbţie crescută de sodiu şi consecutiv de clor şi creşte secreţia de potasiu. Reabsorbţia crescută de NaCl determină reabsorbţie crescută de apă. Se produce astfel o retenţie hidroelectrolitică în sectorul extracelular, creşte permeabilitatea celulară cu intrarea sodiului în celulă şi ieşirea potasiului. Creşterea volumului circulant cu repercusiuni asupra tensiunii arteriale.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea asupra celorlalte metabolisme este practic nulă.

De semnalat acţiunea asupra proceselor inflamatorii, unde mineralocorticoizii au un rol profluogistic, activînd proliferarea fibroblaştilor şi neocapilarelor, măresc permeabilitatea capilară şi exudatul, intensificînd şi agravînd procesul inflamator.

Excesul de mineralocorticoizi are drept consecinţă : creşterea volemiei, producerea de leziuni vasculare de tip degenerativ sclerotic.

Retenţia în exces de sodiu şi apă în spaţiul interstiţial determină apariţia de edeme şi a fenomenului de alcaloză, iar hipokalemia blochează utilizarea fosforului în metabolismul glucidic, de unde tulburări energodinamice la cord, astenie musculară etc.

Insuficienţa secreţiei determină, prin scăderea sodiului şi creşterea potasiului, hipotensiune şi severe modificări ale echilibrului apă-electroliţi, între compartimentele intra- şi extracelulare, evidenţiate prin deshidratare extracelulară şi hiperhidratare intracelulară.

Acţiunea hormonilor glucocorticoizi

Asupra metabolismului apei şi electroliţilor acţiunea lor este slabă ; cresc eliminarea de potasiu şi cresc resorbţia de sodiu la nivelul tubului renal, cresc filtrarea de apă la nivelul glomerulului şi scad reabsorbţia ei la nivelul tubului distal, producînd un efect diuretic.

Metabolismul glucidic este puternic influenţat de glucocorticoizi, aceasta fiind principala lor acţiune. Ei cresc nivelul glicemiei prin neoglicogeneză pe seama proteinelor, cresc depozitele de glicogen, scad utilizarea periferică a glucozei prin scăderea glucogenofosforilării.

Excesul de cortizol şi cortizon duce la hiperglicemie prin activarea absorbţiei intestinale, prin inhibarea hexokinazei (ceea ce face să crească glucoza în circulaţie), prin procesul de neoglicogeneză pe seama proteinelor, prin scăderea arderilor tisulare (prin tulburarea ciclului Krebs), fenomene care se manifestă prin diabetul steroid, care în final se poate transforma în diabet zaharat (prin epuizare pancreatică).

În insuficienţa glucocorticoizilor apare hipoglicemia uneori gravă, pînă la coma hipoglicemică.

Asupra metabolismului protidic glucocorticoizii acţionează prin creşterea catabolismului protidic, degradîndu-le pînă la acizi aminaţi, fiind totodată antianabolici proteici, împiedicînd resintetizarea lor din acizi aminaţi.

În exces, glucocorticoizii au următoarele consecinţe : topirea maselor musculare, astenie, osteoporoză, sindrom hemoragipar, leucopenie şi euzinopenie, apariţia vergeturilor tegumentare.

Cortizonul şi cortizolul mobilizează acizii graşi liberi din depozite, cruţînd consumul de glucoză şi totodată favorizînd depunerea adipoasă pe anumite zone topografice caracteristice : faţă, trunchi, regiunea interscapulară.

Asupra metabolismului calciului cortizonul inhibă osteoblastele, determinînd pierderea de calciu şi fosfor din oase, favorizînd calciuria. De asemenea, glucocorticoizii au o puternică influenţă asupra proceselor inflamatorii în sens antifluogistic. Scad exudatul inflamator şi vascularizaţia, diminuă proliferarea fibroblaştilor, scad diapedeza polinuclearelor, diminuă permeabilitatea capilară, se opun formării fibrelor de colagen, scad activitatea fagocitară a sistemului reticulo-endotelial.

Prin toate aceste proprietăţi glucocorticoizii au efect antiinflamator, anticicatrizant şi antisclerogen.

Scanned with OKEN Scanner

Mai semnalăm următoarele aspecte ale glucocorticoizilor : inhibarea proceselor de formare a substanţelor de tip histaminic, acţiunea antiproliferativă prin scăderea numărului mitozelor celulare, acţiune asupra sîngelui de stimulare a eritro şi limfopoezei, cresc numărul neutrofilelor dar scad eozinofilele, accelerează maturarea granulocitelor, intervin în procesele de coagulare prin creşterea trombocitelor şi a ionilor de calciu.

Asupra sistemului nervos central cresc în general excitabilitatea corticală.

Glucocorticoizii sînt inhibanţi fiziologici ai secreţiei hipofizare de ACTH (*feedback* negativ specific) şi în doze mari inhibanţi ai celorlalţi tropi — TSH, GTH, prin mecanismul de *feedback* negativ nespecific.

Acţiunea hormonilor sexoizi corticosuprarenali.

Principala acţiune a acestor hormoni se manifestă pe sexualizare, participînd alături de hormonii gonadici la definirea caracterelor sexuale. Patologic, proporţional cu momentul apariţiei excesului de hormoni sexoizi, apar tulburări ale sexualizării primare sau secundare. De semnalat acţiunea lor metabolică în principal pe metabolismul protidic, unde au un puternic rol anabolic, androgenii reţinînd azotul şi utilizîndu-l pentru sinteza proteinelor tisulare. De asemenea, cresc conţinutul în glicogen al ficatului şi au o acţiune sinergică cu a insulinei.

Hormonii sexoizi influenţează procesul de creştere (V. partea 4). Au o acţiune tonică şi stenică asupra sistemului nervos central, intervin în echilibrul sistemului nervos vegetativ şi exercită o puternică acţiune trofică generală.

Hormonii corticosuprarenali, prin multitudinea acţiunii lor, intervin în cele mai importante funcţiuni biologice ale organismului.

Prin rolul pe care-l joacă în metabolismul substanţelor plastice şi hidroelectrolitice, ei sînt factori ai procesului de creştere.

Prin intervenţia în procesele de apărare, corticosuprarenala joacă un rol preponderent în procesele de antiagresiune. Prin hormonii sexoizi devine o glandă sexuală accesorie, element important al fenomenelor de diferenţiere sexuală, determinînd adrenarha.

Corelaţia cortico-diencefalo-hipofizo-corticosuprarenală face ca funcţia glandei să fie permanent sub controlul factorilor intero sau exteroceptivi, capabili să-i modifice adaptativ secreţia, contribuind prin aceasta la integrarea organismului în mediu.

Importanţa corticosuprarenalei constă din faptul că lipsit de ea, organismul nu poate subsista ca entitate vie.

2. Investigarea funcţiei corticosuprarenalei

Explorarea glandelor corticosuprarenale se efectuează prin numeroase examene de laborator care urmăresc dozarea hormonilor corticosuprarenali în sînge şi urină, deosebit de importante fiind probele funcţionale hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale. Metodele şi mijloacele de laborator urmăresc şi modificările în structura şi funcţiile unor organe influenţate direct de patologia suprarenală. Roentgendiagnosticul dă informaţii utile.

Dozarea hormonilor corticosuprarenali. Se efectuează în plasmă şi urină.

Scanned with OKEN Scanner

Dozarea cortizolului plasmatic se face prin metode colorimetrice şi fluorimetrice. Tehnicile moderne au la bază metode competitive, radioimunologice. Concentraţia plasmatică a cortizolului reprezintă valoarea instantanee a unui parametru fluctuant. În cadrul ritmului circadian, se apreciază existenţa unei secreţii episodice a cortizolului plasmatic. Valorile cortizolemiei prin metoda fluorimetrică la ora 8 sînt : femei : 11—16,5 μ g% ml ; bărbaţi : 12,5—19,5 μ g% ml. La ora 20 ele sînt aproximativ 1/3 din secreţia de dimineaţă.

Dozarea corticosteroizilor în urină. Reprezintă metaboliţii glicuro- şi sulfoconjugaţi, numai 1% fiind în stare liberă. Metodele de dozare sînt colorimetrice şi fluorimetrice. Urina se strînge pe 24 de ore într-un recipient. Trebuie evitată administrarea concomitentă a medicamentelor.

Dozarea 17 hidroxicorticosteroizilor (Porter-Silber) (17 OHCS) (tab. 8, 9). Produsele de metabolism derivate din cortizol sînt măsurate ca 17 hidroxicorticosteroizi prin reacţia colorimetrică Porter-Silber. Aceasta este caracteristică moleculelor steroide cu 21 C cu grupul 17,21 dihidroxy-20-cetona, care se condensează cu fenilhidrazina în mediu sulfuric la 60° timp de 30 min sau la temperatura mediului 8—12 ore. Produsul reacţiei este galben-citrin şi absoarbe lumina la 410 mμ . 170HCS(Porter-Silber) au variaţii în plus sau în minus în sindroamele corticosuprarenale. Există un ritm circadian al 170HCS(Porter-Silber). În urina recoltată între orele 7h—19h valorile sînt 2/3 din

Tabelul 8

Valorile normale în urină a 17 hidroxisteroizilor (Porter-Silber), 17 cetosteroizilor totali (Drekter) şi fracţionaţi (Drosdowski)

SEX	17 OH CS mg/24 h	17 CS mg/24 h	17 CS 3 fracţiuni, mg/24 h.			
			TOTAL	I. DHA.	II. A—E.	III. 110 oxi
Femei	3,5—5,5	8—10	4—6	0,6—1	1,8—3	1,2—2
Bărbaţi	5—7,5	12—15	6—8	1—1,4	3—4,2	2—2,8

* După Laboratorul de Hormonologie al Institutului de Endocrinologie (dr. Drafta Denise şi col. 1972).

Tabelul 9

Valorile normale ale 17 hidroxicorticosteroizilor urinari la copii (metoda Porter-Silber, modificată de SCHOLLER şi col. 1957, citat de Jayle)

VÎRSTA	Media	Valori extreme
2—5 ani	1,0	0,5—1,8
8—10 ani	2,4	1 —4,2
12—15 ani	3,8	2,1—6,7

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 10

Valorile 17 CS în mg/24h la copii normali, în urină în raport cu vîrsta și sexul după Lelong și col. (1957) — citat de Jayle.

Vîrsta	Băieți și fete	
	Media	Valori extreme
0—6 luni	0,30	0,20—0,70
12 luni	0,25	0,15—0,65
2 ani	0,40	0,20—0,75
3 ani	0,40	0,20—0,80
4 ani	0,60	0,20—0,90
5 ani	0,90	0,25—1,20
6 ani	1,00	0,45—1,60
7 ani	1,20	0,50—1,80
8 ani	1,40	0,55—2,60
9 ani	1,40	0,60—3
Băieți		
10 ani	2,30	0,90— 3,50
11 ani	2,70	1,25— 1,10
12 ani	3,60	1,60— 6,20
13 ani	4,20	1,90— 6,90
14 ani	4,20	2,50— 8,20
15 ani	4,60	2,70— 8,30
16 ani	6,80	4,10—10,40
17—18 ani	7,60	4,80—12,50
Fete		
10 ani	2,30	1,1 — 3,20
11 ani	2,40	1,30— 3,10
12 ani	4,20	1,60— 6,20
13 ani	4,40	1,20— 9,60
14 ani	4,60	2,20— 9,80
15 ani	4,70	2,90—10,40
16 ani	6,10	2,60—11,40
17—18 ani	6,30	4,20—11

totalul pe 24 ore, iar în aceea de la 19h—7h sînt 1/3 din secreția pe 24 ore. Pierderea ritmului circadian este caracteristică în sindromul și boala Cushing.

Pregnandiolul și pregnantriolul sînt cataboliți ai secreției corticosteroide, care cresc în stări patologice. În carcinoame suprarenale și hiperplazie corticosuprarenală congenitală cu hipertensiune, crește compusul tetrahidro S.

Dozarea 17 cetosteroizilor în urină (17CS) (tabelul 8, 10). Aceștia sînt metaboliți ai steroizilor cu 19 C, hormoni androgeni corticosuprarenali și hormoni androgeni gonadici. Pentru determinarea 17 cetosteroizilor totali se folosește metoda Drekter. Colorimetrarea se face prin reacția Zimmermann (reacția de culoare a cetonelor cu metanitrobenzen în mediu alcalin este roșie-mov). Deoarece 17 cetosteroizii au originea corticosuprarenală cît și gonadică, informații suplimentare se obțin prin metode care permit separarea lor în fracțiuni. În cromatografia cu 3 fracțiuni prin metoda Drosdowsky, androsteronul (A) cu efect virilizant și etiocolanolonul (E) fără, proveniți din androgeni gonadici și corticosuprarenali, sînt dozate împreună. Dehidroepiandrosteronul (DHA) excretat în urină sub formă de sulfat permite punerea în evidență a unei anomalii în funcția androgenă a corticosuprarenalei. Androsteronul și etiocolanolonul se pot doza și separat, după alte tehnici, raportul A/E fiind un indice al gradului de virilizare. La femei el este 0,7—0,9, iar la bărbați 1,1—1,2. Cromatografia 17CS permite explorarea funcției ovariene și corticosuprarenale, mai precis cînd se folosesc metodele dinamice, prin administrarea de superprednol — gonadotrofine corionice (explorarea gonadelor) și de ACTH (explorarea corticosuprarenalelor).

Scanned with OKEN Scanner

Dozarea aldosteronului în sînge şi urină. Corticosuprarenalele sintetizează 200 μ g/24 h, dar nivelul său în sînge se menţine sub 1 μg% ml plasmă. După metoda Neher şi Wettstein, modificată de Baulieu, la indivizii normali, cu regim NaCl de 3 g/24 h, valorile în urină sînt 0,5—10 μg/24 h.

Probele dinamice de explorare hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală. Pierderea plasticităţii secretorii în sindroamele corticosuprarenale se traduce prin nivele hormonale mărite sau diminuate, puţin influenţabile de probele dinamice de stimulare şi inhibiţie. Acestea sînt utilizate obligatoriu, deoarece permit depistarea formelor clinice la debut (fig. 45).

Explorarea funcţiei corticosuprarenale. Se face prin stimularea cu ACTH.

Proba cu ACTH i.v. Se pune o perfuzie de 25 u.i. ACTH în soluţie cloruro-sodică 9‰ timp de 6 h. În ziua anterioară şi aceea a perfuziei se colectează urina pe 24 ore şi se dozează 170HCS (Porter-Silber) şi 17 CS. Un individ normal îşi creşte valorile de bază de două ori şi jumătate pînă la trei ori. Eliminări exagerate precizează o hiperfuncţie corticosuprarenală. Bolnavii cu Addison nu răspund sau au variaţii nesemnificative ; cei cu panhipopituitarism şi insuficienţă corticotropă hipofizară au răspunsuri variabile, în raport cu gradul atrofiei suprarenale. Proba cu ACTH i.m. Se injectează ACTH retard 25 u.i. la 12 ore, timp de 2 zile. Rezultatele obţinute sînt asemănătoare cu acelea după administrarea i.v. Proba Thorn. Se injectează i.m. 25 u.i. ACTH. Se determină eozinofilele circulante înainte şi după 4 ore de la injecţie. La normal, eozinofilele scad cu 80—90%, iar scăderi sub 50% confirmă insuficienţa corticosuprarenală. Administrarea de ACTH i.v. sau i.m. este obligatoriu precedată de testarea sensibilităţii bolnavului la preparatul folosit. Synacthène sau 1—24 cortrofina este o substanţă cortricotropă sintetică lipsită de efecte secundare. Sub formă retard este administrată i.m. 10—15 μg/kilocorp pe zi test. (Synacthène retard-fiole 1 mg CIBA).

Explorarea funcţiei corticotrope hipofizare. Se face cu superprednol, dexamethason şi metopiron. Proba cu superprednol (dexamethason). Se bazează pe inhibiţia de către acest steroid a activităţii corticotrope hipotalamo-hipofizare. Urinile se recoltează pe 24 ore în ziua anterioară şi după administrarea superprednolului. Răspunsul semnificativ este atunci cînd 170HCS şi 17CS scad cu 50% în raport cu valorile de bază. Dozele de 2 mg Superprednol (0,5 mg la 6 ore) timp de 2 zile sînt supresive pentru corticosuprarenalele normale şi hipercorticismele reactive. În boala Cushing cu hiperplazie corticosuprarenală răspunsul se produce la 8 mg superprednol 2 zile, sau 4 mg superprednol 6 zile. În sindromul Cushing produs prin tumori maligne corticosuprarenale şi în sindromul Cushing paraneoplazic inhibiţia nu se produce. Ea este parţială în hiperplazia cu microadenomatoză corticosuprarenală.

Proba la metopiron. Metopironul sau SU 4885 determină blocajul steroidogenezei la nivelul 11 β hidroxilării. Nu se mai sintetizează cortizol (compusul F), nu se mai frenează secreţia de ACTH care descărcat în exces stimulează formarea de precursori (compusul S, frenator mediocru). În urină ei se dozează prin reacţia Porter-Silber. Metopironul se administrează pe cale orală 0,33 g/kilocorp divizat la 4 ore sau în perfuzie 0,20—0,30 g/kilocorp, în soluţie NaCl 9‰ timp de 2 ore. Cortizolemia şi 170HCS în urină sînt dozaţi înainte şi 2 zile de la începutul testului. Creş-

Scanned with OKEN Scanner

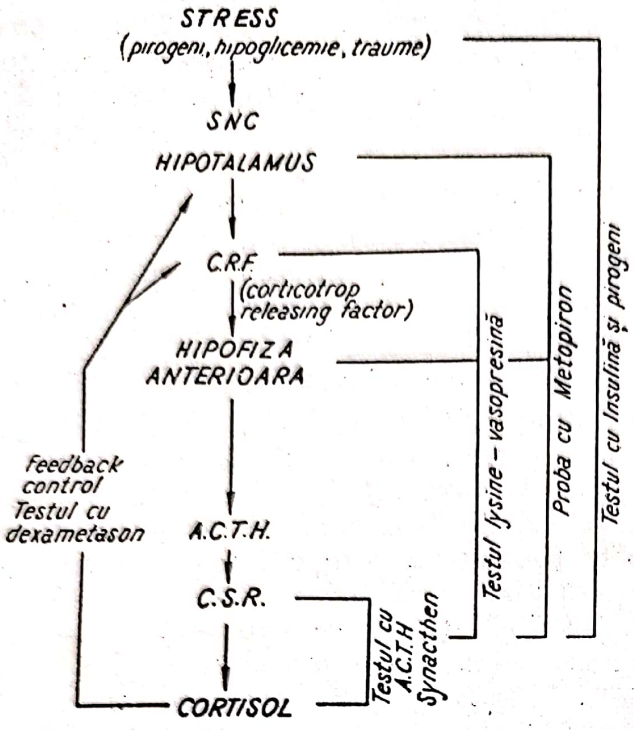


Fig. 45. Probe dinamice pentru explorarea secreției cortizolice.

terea semnificativă cu dublarea și triplarea în raport cu bazele, demonstrează existența unor rezerve funcționale corticotrope hipotalamo-hipofizare. Răspunsul este diminuat sau nul în insuficiențele corticosuprarenale prin deficit de ACTH și este crescut în sindroame hiperfuncționale corticosuprarenale cu exces de ACTH (boala Cushing).

Explorarea hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală (fig. 45). Precizează tulburarea în sistemul secretor de ACTH. *Testul cu insulină* determină o ridicare constantă a ACTH plasmatic prin hipoglicemie. Se administrează 0,10 u.i. insulină/kilocorp. Glicemia și cortizolemia se dozează la 0′—30′—60′—90′—120′. Integritatea funcțională a sistemului secretor este confirmată prin creșterea cortizolemiei și 170HCS în urină. *Testul cu lysine-8-vasopresina.* Se face prin administrarea i.m. de 10 u., care are efect asemănător cu CRF. Cînd sistemul hipotalamo-hipofizar este normal, ACTH — emis se ridică de 2—4 ori în raport cu bazele, crescînd și cortizolul plasmatic. Răspunsul este aproape dispărut dacă se administrează cu 2 ore înainte 1,5 mg dexamethason. Testul cu pirogeni. Extracte pirogene de bacterii injectate în organism induc descărcarea de CRF la subiecții normali. Se administrează 5 mg pirogeni pe kilogramcorp într-o singură injecție intravenoasă. Cortizolemia crește în primele 4 ore ale probei, iar 17 OHCS în urina pe 24 ore de asemenea.

Biochimia și unele probe funcționale

În insuficiențele corticosuprarenale cît și în sindroamele hiperfuncționale se dozează glicemia, sodiul, clorul și potasiul în sînge și urina pe 24 ore. În insuficiențele corticosuprarenale, valorile glicemiei sodiului și clorului pot fi scăzute în sînge, iar acelea ale potasiului crescute. În sindromul Cushing, sodiul și clorul cresc și scade potasiul. Electrocardiograma ajută diagnosticul.

Examenul radiologic

Examenul radiologic se practică frecvent în bolile corticosuprarenalelor. În suprarenalitele fibrocazeoase pot apărea, la examenul radiografic, opacități determinate de calcificările din procesul bacilar. Prin insuflația retroperitoneală combinată cu examene radiologice ca : radiografii de față și poziții oblice toracolombare, urografie, ingestie baritată, se pun în

Scanned with OKEN Scanner

evidenţă glandele suprarenale. Tumorile maligne transformă imaginea triunghiulară a suprarenalelor într-una foarte mărită, cu opacitate crescută.

Coroborarea metodelor de explorare hormonală (statice şi dinamice) cu cele biochimice şi radiologice este necesară pentru diagnosticul bolilor corticosuprarenale.

3. Insuficienţa corticosuprarenală acută

Insuficienţa corticosuprarenală acută (ICsA) este un sindrom datorat absenţei sau secreţiei insuficiente de glucocorticoizi şi (sau) mineralocorticoizi, faţă de necesarul actual metabolic al organismului, şi este caracterizat prin adinamie, hipoglicemie, natriureză, hiperkalemie şi colaps. Reprezintă o urgenţă medicală. În practica pediatrică este cel mai frecvent sindrom suprarenal. La sugar se manifestă printr-un sindrom de pierdere de sare, care netratat duce la exitus. Clasificarea ICsA este prezentată în tabelul 11.

Sindromul de pierdere de sare al sugarului, datorat ICsA, are o etiologie variată, dominată de erorile înnăscute ale biosintezei steroidale (tabelul 11). *Clinic.* Debutează de la 6—14 zile pînă la 3—5 săptămîni după naştere, cu oprirea creşterii în greutate. Sugarul, prin deshidratare, poate pierde ponderal peste 10% în prima săptămînă de viaţă, fără a reveni la

Tabelul 11

Insuficienţa corticosuprarenală acută la sugar
(sindromul de pierdere de sare)

A. Erori enzimatice: 1. Hiperplazie adrenală lipoidă (defect de 20—22 desmolază) — la toţi
2. 3-β-dehidrogenază — la aproape toţi
3. 21-hidroxilază — la 1/3 cazuri
4. 18-oxidare (Hipoaldosteronism)

B. Hipoplazie suprarenală congenitală
C. Hemoragii sau calcifieri ale corticosuprarenalelor
D. Insuficienţă corticosuprarenală tranzitorie
E. Insensibilitatea tubilor renali la mineralocorticoizi
F. Nefropatii cu pierdere de sare (fără insuficienţă corticosuprarenală)

Insuficienţa corticosuprarenală acută la adult şi copil

1. Infecţii: sindrom Waterhouse-Friederichsen
2. Suprarenalectomie uni- sau bilaterală
3. Acutizări ale insuficienţei corticosuprarenale primare: crize addisoniene
4. Acutizări ale insuficienţei corticosuprarenale secundare: panhipopituitarism sau deficit izolat de adrenocorticotrop
5. Medicamentos: — întreruperea bruscă a corticoterapiei
   — medicamente blocînd steroidogeneza suprarenală: o'p'DDD, aminoglutetimid (blochează 20,22 desmolaza)

Scanned with OKEN Scanner

greutatea inițială. Se hrănește puțin. Prezintă ocazional febră, adesea vărsături și diaree, final colaps. Hiperpigmentația nu este obligatorie.

Laboratorul. Natriureza depășește 3 g/litru înainte de începerea tratamentului cu sare. Testarea trebuie efectuată zilnic la orice nou născut cu organe genitale externe ambigue sau macrogenitosomie. În plasmă apare hiponatremie, hiperkalemie, acidoză metabolică. Din cauza hematocritului crescut, raportul natremie/kalemie — care virează de la normalul de 30 la 20 — este mai important decît valorile absolute. Final, EKG evidențiază hiperkalemia. Eozinofilele cresc, glicemia scade, final crește ureea sanguină. Cortizolemia plasmatică scade (normal 6—8 μg/100 după 24 ore de la naștere). 17-hidroxisteroizii urinari (Porter Silber) scad (normal 4,7±1,4 mg/1 g creatinină). Aceste dozări sînt nesigure în primele 6 zile de viață, din cauza compușilor 6 hidroxilați.

Formele clinice sînt funcție de etiopatogenie (tabelul 11). În *defectele enzimatice* înnăscute, există organe genitale externe modificate (vezi tabelul 12). *Hemoragia* suprarenală la sugar este însoțită de febră extremă, tahipnee, cianoză, convulsii, în absența infecțiilor și a peteșiilor.

Diagnosticul pozitiv este sugerat de semnele clinice și precizat de natriureza peste 3 g/litru, mai ales la copiii cu organe genitale externe am-

Diagnosticul insuficienței suprarenale acute (după Visser,

	Forma clinică a sindromului de pierdere de sare	Organele genitale externe Băieți	Fete	Cromatima sexuală Băieți	Fete
1	Defect de 20—22 desmolază (Hiperplazie lipoidă suprarenală)	Pseudohermafroditism masculin	N	—	+
2	Defect 3 β -OH-dehidrogenază	Pseudohermafroditism masculin	N	—	+
3	Defect 21 hidroxilază (30% cazuri)	Macrogenitosomie	Pseudohermafroditism feminin	—	+
4	Defect 18 oxidare (Hipoaldosteronism)	N	N	—	+
5	Hipoplazie suprarenală congenitală	N	N	—	+
6	Hemoragii și calcifieri în suprarenală	N	N	—	+
7	Insuficiență corticosuprarenală tranzitorie	N	N	—	+
8	Insensibilitatea tubilor renali la mineralocorticoizi	N	N	—	+
9	Boli renale cu pierdere de sare	N	N	—	+

Scanned with OKEN Scanner

bigue. Dozarea cortizolemiei, ca și determinarea 17-cetosteroizilor și a altor produși specifici de bază și în probe dinamice certifică diagnosticul și forma etiopatogenică (tabelul 12). De obicei, aceste dozări hormonale necesită timp și se vor efectua tardiv, după ce sugarul a fost tratat de urgență

Diagnosticul diferențial se face cu celelalte cauze ale vărsăturilor și diareei la sugari : infecții, dispepsii, stenoza congenitală de pilor etc. În toate aceste cazuri există hiponatremie și scăderea natriurezei.

Etiopatogenie. Defectele enzimatice se transmit ereditar prin mecanism autosomal recesiv. Hipoplazia congenitală suprarenală apare izolat sau asociată hipoplaziei hipofizare. Hemoragiile suprarenale se datoresc de obicei traumatismelor obstetricale.

Fiziopatologic. Scăderea producției de aldosteron și antagonizarea lui în unele cazuri de către 17-hidroxiprogesteron și progesteron determină natriureza și deshidratarea. În majoritatea cazurilor (tabelul 12), scade și producția de glucocorticoizi (cortizol) care alterează metabolismul intermediar și permeabilitatea membrelor, generînd adinamie, hipoglicemie, deshidratare extracelulară cu hiperhidratare intracelulară, cu anorexie, vărsături.

Tabelul 12

a sugarului (sindromul de pierdere de sare)
1969, modificat)

Cortizol-emie plasmă	17-hidroxi-steroizii urinari (Porter—Silber)	17—cetoste-roizii urinari (Dreckter)	Răspuns la ACTH (170H-CS)	Răspuns la minera-locorticoizi	Alte semne sau analize
↓	↓	↓	Nu	+	Pigmentație
↓	↓	↑	Nu	+	Pigmentație DHA
↓	↓	↑	Nu (Slab)	+	Pigmentație DHA Pregnàntriol
N'	N	N	Da	+	Fără pigmentație, aldosteron absent, corticosteron
↓	↓	↓	Nu	+	Pigmentație
↓	↓	↓	Nu (Slab)	+	Semnele apoplexiei Radiologic calcifieri Pigmentație
N	N	N	N	+	Aldosteron scăzut
N	N	N	N	—	
N	N	N	N	—	Patologie renală

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția, fără un tratament de urgență, este spre colaps și exitus. În hipoaldosteronismul izolat natriureza se reduce cu vîrsta, putînd fi compensată exclusiv prin dietă.

Complicațiile cele mai de temut sînt stopul cardiac prin hiperkalemie, colapsul și convulsiile hipoglicemice.

Tratamentul este comun tuturor insuficiențelor corticosuprarenale acute.

Prognosticul quod ad vitam este rezervat în hiperplazia lipoidică suprarenală, hipoplazia suprarenală congenitală și apoplexia suprarenală. În celelalte forme este condiționat de un tratament de urgență.

Insuficiența corticosuprarenală acută la copil și adult

Majoritatea formelor etiopatogenice de la adulți și copii (tabelul 11) sînt expuse în alte capitole (cap. VII. 4, 7). Vom prezenta numai *sindromul Waterhouse-Friederichsen*, adică insuficiența corticosuprarenală acută din septicemii (de obicei cu meningococ) prin hemoragii și mai rar tromboze suprarenale. **Clinic apare febră, obnubilare, peteșii și purpură cutanată extensivă, adesea meningită și final colaps, hipotermie, comă.** Diagnosticul este foarte probabil în septicemiile fulminante, care se remit parțial după antibioterapie, pentru ca brusc să crească febra și să apară colapsul vascular. Dozarea cortizolemiei cere prea mult timp pentru a se efectua. Diagnosticul diferențial este din această cauză dificil, deoarece există infecții severe cu colaps sau meningococemii fulminante la care suprarenalele sînt intacte și producția de cortizol crescută. Eozinofilele în aceste cazuri sînt sub 50/mm^3. Evoluție fulminantă. Tratamentul implică antibioterapie plus tratarea ICsA. Prognosticul *quod ad vitam* este rezervat.

Tratamentul insuficienței corticosuprarenale acute

Obiectivele tratamentului sînt : corectarea colapsului și a deshidratării ; corectarea tulburărilor electrolitice și a hipoglicemiei ; substituția glucoși mineralocorticoizilor ; tratarea factorilor declanșatori. Mijloace și metode terapeutice (V i s s e r 1969, Z ü r b r ü g 1969) :

1. *Soluție izotonă clorurosodică în glucoză 5—10%*, intravenos, în doze de 120 ml/kilocorp/zi la sugar, 100 ml/kilocorp/zi la copilul mic, 70 ml/kilocorp/zi în rest, din care 25% perfuzat în primele 2 ore. Control al tensiunii arteriale și al ionogramei. În condiții de hiperkalemie, protecția imediată a cordului se face cu gluconat de calciu 10%, 1 ml/kilocorp/minut intravenos timp de 5 min sub controlul EKG, și cu bicarbonat de sodiu 40 mEq pe 1 litru soluție izotonă glucozată.

2. *Hidrocortizon hemisuccinat* 1—2 mg/kilocorp intravenos dintr-o dată și apoi 10 mg/kilocorp pe 24 ore în perfuzii, totalizînd 25—150 mg în 24 ore la sugar și copilul mic, 150—250 mg/24 ore la copilul mare, 400—600 mg/24 ore la adult.

3. *Dezoxicorticosteron acetat*, uleios, intramuscular, 1 mg×2 pe zi la sugar, 5 mg/zi la copil, 10 mg/zi la adult, sau aldosteron 1 mg intravenos, repetat la nevoie în primele 24 de ore.

4. *Catecholamine* numai la nevoie, în colapsul persistent sub tratament. Noradrenalină 0,2 mg în 250 ml glucoză 5% intravenos lent. Durata terapiei intravenoase este de 24 ore după ieșirea din colaps. Dacă au încetat vărsăturile, este înlocuită cu :

Scanned with OKEN Scanner

a) Lichide *per os*: lapte diluat 1/2 cu clorură de sodiu izotonă la sugar, sucuri de fructe cu 5 g NaCl/500 ml ;

b) Cortizon acetat intramuscular, în doze descrescînd pînă la cele de substituţie şi apoi per os ;

c) Dezoxicorticosteron acetat 5 mg i.m. la 5—7 zile sau fludrohidrocortizon (Astonin (R)) 0,1—0,2 mg/zi, *per os ;*

d) Tratament etiologic : cu antibiotice în infecţii, cu plasmă sau sînge în hemoragii mari.

Insuficienţa corticosuprarenală cronică primară

(Boala Addison)

Boala Addison este o boală datorită insuficienţei cronice primare a corticosuprarenalei, manifestată clinic prin hiperpigmentarea tegumentelor, astenie, hipotensiune arterială, tulburări gastro-intestinale, deshidratare, slăbire în greutate, stări hipoglicemice, tulburări nervoase şi psihice. Boala a fost descrisă în 1855 de către Addison. Este mai frecventă între 20 şi 30 de ani, predominînd la sexul masculin.

Simptomatologie. Debutul bolii este insidios prin astenie progresivă şi anorexie, hiperpigmentare, hipotensiune arterială şi pierdere în greutate. Boala începe uneori brusc, printr-o criză de insuficienţă corticosuprarenală acută în urma unei infecţii, intervenţii chirurgicale, şoc traumatic sau solicitări neobişnuite.

Pigmentarea tegumentelor (melanodermia) este unul din simptoamele cele mai constante şi precoce, a cărei intensitate este proporţională cu gradul insuficienţei corticosuprarenale. Coloritul poate lua aspectul cafeniu, al cojii de pîine rumenită, ardeziu sau pămîntiu. Frecvent pigmentarea începe cu o bronzare mai intensă a părţilor expuse la soare. Prezintă o intensitate mai mare la nivelul coatelor, plicelor, axilei, areolei mamare, regiunii genito-anale, liniei albe abdominale, a părţilor expuse frecării, la nivelul gulerului, centurii, genunchilor. Odată cu agravarea bolii, melanodermia cuprinde întreaga suprafaţă a corpului. Pigmentarea mucoaselor are o mare valoare pentru diagnostic, caracterizîndu-se prin pete ardezii sau violacee, situate la nivelul buzelor, gingiilor şi mucoasei jugale. Pigmentarea reprezintă o creştere a activităţii melanocitelor. Acest proces este accentuat de ACTH şi MSH a căror concentraţie este crescută în sîngele şi urina adisonienilor. Administrarea cortizonului sau a produşilor derivaţi, produce o depigmentare rapidă a bolnavilor prin inhibiţia secreţiei de ACTH şi MSH.

Astenia (senzaţia de oboseală neuro-musculară) este prezentă la toţi bolnavii, iar intensitatea ei este un indiciu al gradului de insuficienţă corticosuprarenală. Se manifestă printr-o diminuare globală a forţei musculare, dar în special printr-o epuizare rapidă la efort. Astenia se manifestă şi psihic prin dificultate în concentrare. *Adinamia (greutate în mişcări)* este întotdeauna prezentă la toţi bolnavii cu insuficienţă corticosuprarenală decompensată. Orice efort fizic se execută cu greutate, vorbirea este lentă, gesturile dificile, bolnavul preferînd să stea liniştit în pat, evitînd orice efort fizic. Astenia şi adinamia nu se ameliorează după odihnă, oricît de prelungită ar fi, dar dispare după administrarea cortizolului sau cortizonului.

Scanned with OKEN Scanner

Hipotonia cardio-vasculară este unul din cele mai importante simptoame și apare timpuriu în evoluția bolii. Presiunea sistolică variază între 100 și 80 mm Hg, iar cea diastolică între 65 și 50 mm Hg. Tensiunea arterială scade și mai mult cînd bolnavul trece din decubit în ortostatism sau depune un efort fizic. Pulsul este mic, depresibil, adesea rapid, instabil și uneori întrerupt de extrasistole. Inima este micșorată de volum, iar zgomotele sînt asurzite datorită scăderii volumului sanguin prin deshidratare. Electrocardiograma prezintă microvoltaj, alungirea segmentului P—R, dispariția unei P, alungirea intervalului QRS, T bifazic, inversat, tulburări de conducere A—V. Unele modificări ale segmentului ST și în special unda T înaltă, pot fi atribuite hiperkaliemiei. În perioadele de descompunere sau criză addisoniană, tensiunea arterială se prăbușește pînă la starea de colaps. Amețelile, încețoșarea vederii, senzația de leșin, zgomotele în urechi, palpitațiile și tahicardia sînt atribuite profundelor tulburări ale hemodinamicei cardiovasculare. Toate aceste tulburări au ca substrat o pierdere a rezervelor hidrosaline din spațiul extracelular și o refacere defectuoasă a materialului energetic consumat. Tratamentul substitutiv cu cortizol sau cortizon corectează toate aceste tulburări, normalizînd metabolismul mușchiului cardiac și reducînd deshidratarea prin refacerea spațiului extracelular.

Tulburările digestive. Anorexia este primul simptom care apare în 80% din cazuri și devine din ce în ce mai severă odată cu evoluția bolii. Mai tîrziu apar grețurile, vărsăturile și diareea care împiedică alimentația și epuizează bolnavii prin denutriție și deshidratare. Vărsăturile și diareea pot precipita o criză de insuficiență corticosuprarenală acută prin pierderea de lichide și electroliți. Medicația antidiareică nu are nici un efect asupra acestor tulburări, iar purgativele reprezintă un mare pericol. Uneori, tulburările pot lua aspectul de fals abdomen acut, cu dureri localizate sau difuze și vărsături accentuate care se ameliorează și dispar după tratamentul cu cortizol în perfuzie. Hipo sau aclorhidria prezentă în peste 50% din cazuri, se datorează scăderii ionului clor necesar celulelor secretoare, de acid clorhidric. Aciditatea gastrică revine la normal după echilibrarea electrolitică a bolnavului. O dificultate în tratamentul cu glucocorticoizi o constituie preexistența sau apariția la un addisonian a ulcerului gastroduodenal, prezent după statistica noastră în 5% din cazuri. Dozele mici de glucocorticoizi (25 mg/zi) administrate parenteral, echilibrează bolnavul, fără a agrava boala ulceroasă. Tulburările digestive, prezente în boala Addison au ca substrat metabolic dezechilibrul hidroelectrolitic, prin insuficiența de hormoni glucocorticoizi.

Pierderea în greutate este frecventă putînd ajunge pînă la 10—15 kg. La inspecție, pe lîngă deshidratare, apare o topire a țesutului adipos și muscular. Curba greutății, prezintă un indiciu prețios pentru evoluția bolii. Scăderea progresivă în greutate indică iminență de insuficiență corticosuprarenală acută. Deshidratarea excesivă și tulburările digestive sînt cauza scăderii în greutate a bolnavului.

Tulburările hipoglicemice apar frecvent în evoluția bolii. Ele survin de obicei dimineața la trezire sau la 3—4 ore după o masă bogată în glucide și se manifestă prin astenie, cefalee, anxietate, transpirații reci, tremurături, iar cînd glicemia scade sub 60 mg % apar tulburări de vedere,

Scanned with OKEN Scanner

diplopie, dilatarea pupilelor, comă. Tulburările se ameliorează după injectarea de glucoză i.v. sau ingestia de zahăr. Hipoglicemia apare prin încetinirea gluconeogenezei, sărăcirea în glicogen a depozitelor hepatice, creşterea utilizării glucozei de către ţesuturi, prin scăderea absorbţiei glucozei prin intestin şi dispare după administrarea de glucocorticoizi.

Tulburările nervoase şi psihice. În perioada incipientă a bolii, pe lîngă astenie şi adinamie, bolnavii prezintă iritabilitate crescută; tratamentul cu glucocorticoizi duce la dispariţia tulburărilor nervoase şi psihice în majoritatea lor.

Tulburările gonadice apar în strînsă legătură cu severitatea bolii la ambele sexe. Bărbatul poate prezenta o scădere a potenţei sexuale însoţită de o hipotrofie testiculară şi oligohipospermie. La femeie apare o scădere a impulsului sexual şi hipomenoree. Caracterele sexuale secundare, de obicei nu sînt afectate la bolnavul adult. Sarcina poate constitui o cauză de agravare a bolii. Fertilitatea femeii addisoniene netratată este scăzută. Apariţia bolii în copilărie duce la o întîrziere a pubertăţii.

Tulburările hormonale şi metabolice: 17 OHCS şi 17 CS urinari sînt scăzuţi în boala Addison, la 1—2 mg/24 ore în cazurile decompensate. Scade nivelul cortizolului şi 17 OHCS plasmatici. Nivelul ACTH şi MSH seric creşte din cauza scăderii cortzolemiei. Stimularea cu ACTH în perfuzie dă un răspuns slab sau absent, apreciat după creşterea cortizolului seric, a 17 OHCS şi 17 CS urinari (vezi cap. investigaţii). Testul eozinopeniei după ACTH, dă un răspuns sub 50%.

Addisonienii au o glicemie de bază sub 80 mg %, iar curba glicemiei după încărcarea la glucoză are un aspect plat, cu o ripostă acccentuată pînă la 40 mg % la 3—4 ore, cînd apare clinic starea hipoglicemică severă.

Metabolizarea aminoacizilor este scăzută, iar încorporarea lor este încetinită. Turnover-ul proteinelor este scăzut. Tulburările metabolismului lipidic sînt evidenţiate printr-o scădere a lipidemiei şi colesterolemiei, iar în criza addisoniană prin creşterea cetonemiei şi cetonuriei cu acidoză severă.

Tulburările metabolismului glucidic, proteic şi lipidic se corectează prin administrarea corticosteroizilor. Investigaţiile metabolismului hidroelectrolitic pun în evidenţă, la bolnavii decompensaţi: hiponatremie, hipernatriurie, hipocloremie, hiperclorurie, hiperpotasemie, şi hipopotasurie, întîrziere în eliminarea apei, hipovolemie, hemoconcentraţie cu deshidratare interstiţială şi hiperhidratare celulară. Scade sau dispare efectul mineralcorticoizilor, la nivelul tubilor renali, de a reţine sodiul şi de a elimina potasiul şi apa şi a glucocorticoizilor de a menţine echilibrul sodiului, potasiului şi apei, de o parte şi de alta a membranelor celulare.

Funcţia renală arată o scădere a filtrării glomerulare (sub 63 ml/minut) şi o scădere a *clearance-ului* de uree. Modificările tabloului sanguin se caracterizează prin leucopenie moderată, limfocitoză, neutropenie, eozinofilie şi anemie normocromă. Anemia poate fi mascată de hemoconcentraţie. Creşterea VSH presupune o suprarenalită bacilară în activitate. Radiografia pulmonară poate evidenţia aspecte pleuropulmonare ale tuberculozei active sau stabilizate.

EEG arată semne de suferinţă cerebrală.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe baza simptomatologiei şi a investigaţiilor de laborator. Diagnosticul apare mai dificil în stadiul compensat al bolii. Explorarea dinamică cu ACTH pune în evidenţă un răspuns insuficient al cortizolului plasmatic şi 17 OHCS în stadiul compensat. Diagnosticul precoce al bolii duce la o creştere a şanselor de supravieţuire şi vindecare.

În cadrul diagnosticului diferenţial, trebuie eliminată hiperpigmentarea rasială, melanosarcomul, aconthosis migricans, pelagra, sclerodermia, anemia pernicioasă, ciroza bronzată şi vitiligo prin investigaţii hormonale de bază şi după stimularea cu ACTH sau Synachten®. Se face diagnosticul diferenţial cu insuficienţele suprarenale secundare prin insuficienţă corticotropă hipofizară, realizată prin leziuni ale hipofizei sau centrilor hipotalamici de reglare. În forma clinică secundară lipseşte melanodermia, iar corticosuprarenala răspunde la stimularea cu ACTH exogen, dar nu există ACTH endogen (testul cu metopiron).

Forme clinice — insuficienţa corticosuprarenală cronică primară este realizată prin leziuni ale corticosuprarenalelor de diverse etiologii (tuberculoză, autoimună, luetică, tumorală etc.).

Există o *formă frustă*, manifestată printr-o slabă intensitate a simptoamelor (addisonism), o *formă oligosimptomatică*, cu predominenţa unuia dintre simptoame (melanodermică, digestivă, miastenică) şi o formă a copilului manifestată prin infantilism somatosexual.

Etiologia. La baza modificărilor patologice ale bolii Addison stă un proces de distrubuţie lentă a corticosuprarenalelor. Cauzele cele mai frecvente care provoacă acest proces sînt : tuberculoza fibrocazeoasă, atrofia prin apariţia anticorpilor corticosuprarenali şi mai rar neoplaziile, luesul, leziuni vasculare, diverse intoxicaţii, micoze.

Morfologie. În suprarenalita tuberculoasă suprarenalele sînt mărite, indurate, înconjurate de ţesut aderenţial, iar pe secţiune apare o masă fibro-cazeoasă compactă.

Microscopic se pot observa tuberculi cu celule epitelioide, celule gigante, fibroblaşti, limfocite şi bacili Koch. Ţesutul cortical indemn apare la periferie, reprezentînd abia 5—10% din parenchim. În atrofia corticosuprarenală, procesul involutiv interesează numai corticala, iar glandele apar extrem de mici, încît cu greutate se pot izola. Grupurile mici de celule epiteliale sînt înconjurate de largi benzi hialine.

Evoluţia. Boala are o evoluţie progresivă, care netratată duce la moarte în 1—3 ani. Au fost descrise cazuri cu o evoluţie rapidă de cîteva luni sau cu o evoluţie lentă de 9—10 ani. Stadiul compensat al bolii, care adeseori nu este diagnosticat, se manifestă printr-o simptomatologie atenuată, cu eliminări normale ale corticosteroizilor dar cu răspuns deficitar la stimularea cu ACTH.

În stadiul decompensat, simptomatologia devine evidentă, apare scăderea accentuată a corticosteroizilor plasmatici şi urinari, iar în caz de suprasolicitare fizică, psihică sau prin infecţii intercurente, se instalează criza de insuficienţă corticosuprarenală acută (criza addisoniană) care pune în pericol viaţa bolnavului. Criza addisoniană se manifestă printr-o accentuare bruscă a simptomatologiei. Apar greţurile, vărsăturile şi diareea. Bolnavul are faţa cu trăsăturile atone, stă liniştit în pat, cu faciesul supt, cu ochii înfundaţi în orbite, cu extremităţile reci, tensiunea arterială

Scanned with OKEN Scanner

este prăbușită pînă la starea de colaps, zgomotele inimii asurzite și pulsul neperceptibil. Dacă nu se intervine în primele ore, apare hipotermia accentuată, colapsul, confuzia mentală, coma profundă și moartea.

Tratament. Profilaxia insuficienței corticosuprarenale cronice se face prin combaterea tuturor formelor de tuberculoză. Organizarea rețelei de ftiziologie rezolvă cu eficiență această problemă prin aplicarea tratamentului gratuit la acești bolnavi. Profilaxia crizei addisoniene se face prin respectarea indicațiilor de tratament curativ, prin evitarea suprasolicitărilor și intensificarea tratamentului hormonal, în caz de infecții acute, traumatisme sau intervenții chirurgicale. Fiecare bolnav addisonian trebuie să aibă o trusă cu 500 mg cortizol hemisuccinat pentru administrare i.v., 500 mg cortizon acetat injectabil i.m. 40 tablete cortizon acetat și 10 mg dezoxicorticosteron injectabil, pentru tratamentul de urgență.

Tratamentul curativ al bolii Addison trebuie diferențiat după S t. M i l c u în tratament etiologic, de substituție și de urgență.

Tratamentul etiologic în boala Addison cu suprarenalită TBC a fost preconizat pentru prima dată de S t. M i l c u în 1955. Se poate utiliza schema administrării izolate timp de o lună streptomicină 1 gr/zi, 1 lună hidrazidă 10—12 tablete/zi sau concomitent și se continuă 9—12 luni. Se repetă tratamentul la fel 1—2 ani. La unii bolnavi poate surveni o vindecare, iar la majoritatea (60%) o ameliorare importantă. Se pot administra și alte tuberculostatice ca rifampicina și etambutol după schema A n a s t a s a t u și colab. (1972).

Tratamentul de substituție se face cu hormoni mineralcorticoizi și glucocorticoizi. Pentru echilibrarea metabolismului glucidic se administrează 25 mg hidrocortizon, cortizon sau 10 mg prednison pe 24 ore. Tratamentul de întreținere se adaptează ca durată și intensitate după particularitățile fiecărui bolnav. Pentru echilibrarea hidroelectrolitică, se administrează dezoxicorticosteron în doză de 5 mg la 3 zile sau aldosteron în doze de 1 mg/zi. Pericolul de supradozare apare atunci cînd bolnavul crește în greutate mai mult de 0,5 kg/zi și apar edeme. În acest caz se reduce doza 1/2, 1/4 sau se rărește administrarea.

Ca medicație adjuvantă se folosește testosteron 25 mg la 2 zile la bărbat, în total 10 fiole pe lună, steranabol 25 mg la 2 zile la femeie, în total 250 mg pe lună. Vitamina C se administrează în doză de 600 mg/zi. Regimul alimentar trebuie să fie bogat în glucide și proteine, se vor evita alimentele cu potențial toxic, cum sînt: conservele, salamul, ciupercile etc. Tratamentul va fi aplicat sub un control periodic la 2—3 luni. În caz de distrucție masivă a corticosuprarenalelor, cu rezerve scăzute ale secreției de cortizol, tratamentul de substituție se va face toată viața. *Tratamentul crizei addisoniene* (v. cap VII, 3) trebuie început la primele ore. Bolnavul va fi așezat într-o cameră caldă. Se administrează în perfuzie de 0,5 l de ser glucozat 5% cu NaCl izotonic în care include cortizol hemisuccinat 100 mg și eventual aldosteron 1 mg, în ritm de 40—100 picături pe minut. Dacă după 2—4 ore apare o ameliorare, se continuă administrarea de cortizol în perfuzie, și i.m. în total 100 mg la 4 ore, pînă ce bolnavul iese din colaps, iar tensiunea arterială crește peste 100 mmHg maxima. Se va hidrata bolnavul pe gură, dacă este posibil, cu băuturi calde și dulci. Preventiv sau în caz de infecție este necesară administrarea antibioticelor (penicilină, streptomicină, tetraciclină etc.). După ieșirea din

Scanned with OKEN Scanner

criză, se continuă administrarea cortizolului sau cortizonului, în doză de 50—100 mg. i.m./24 ore și ADC 5—10 mg/24 ore încă 5—7 zile, după care se poate trece la dozele de întreținere.

Prognostic. Aplicarea corectă a tratamentului a dus la o creștere a duratei medii de viață a acestor bolnavi, de la 1—3 ani, la 10—20 ani. Capacitatea de muncă a addisonianului cu tratament de substituție bine condus, poate reveni la normal cu excepția acelor munci care cer efort fizic.

5. Sindromul suprarenometabolic

(Boala și sindromul Cushing)

Cuprinde totalitatea formelor clinice de hiperfuncție corticosuprarenală în care coexistă simptoamele impregnației de cortizol cu alterarea sistemului de control al secreției corticosuprarenale (Ș t. M i l c u). În sindromul Cushing dispare ritmul nictemeral al secreției de cortizol, iar *feed-backul* hipotalamo-hipofizo-suprarenal-renal este alterat parțial sau total.

Tabloul clinic complet al bolii se constituie lent în 1—5 ani, în afară de cazurile cu tumori suprarenale sau viscerale în care evoluția este rapidă în 3—12 luni. Perioada de stare a bolii prezintă un mănunchi de simptoame caracteristice hiperfuncției corticosuprarenale.

În sindromul Cushing sînt prezente următoarele simptoame clinice:

Adipozitatea este semnul cel mai constant al bolii (95% din cazuri), rar este excesivă, dar are o topografie caracteristică: facială, cervicală și tronculară, cu respectarea extremităților distale. Fața bolnavului este rotunjită cu aspect de „lună plină" și vultuoasă, gîtul se îngroașă și pare scurtat, de asemenea grăsimea se depune deasupra spațiului interscapular, „ceafă de bizon", în fosele intra- și supraclaviculare, la nivelul toracelui și în regiunea mamară. Pe abdomen, obezitatea predomină în etajul subombilical, sub forma unui șorț abdominal. Membrele, extremitățile lor, nu numai că sînt respectate de procesul adipos, dar sînt hipotrofice, subțiate, încît realizează în contrast cu trunchiul un aspect caracteristic comparat cu conturul unei „lămîi pe scobitori".

Striile cutane atrofice de culoare roz-violacee, numite și vergeturi purpurice, apar în 75% din cazuri. La palpare sînt adîncite, iar tegumentele care le acoperă sînt subțiri și străvezii, încît vasele subiacente apar prin transparență și dau striurilor culoarea roșie violacee. Deseori, se observă pe tegumentele membrelor, echimoze și sufuziuni sanguine. Acneea este relativ frecvent întîlnită, cu localizare pe spate, toracele anterior și mai rar pe față.

Hirsutismul este unul din simptoamele principale ale femeii bolnave. (La bărbat apare o hipertricoză corporală). Pilozitatea care apare are caracteristicile celei masculine prin topografia și calitatea firelor de păr, care sînt de culoare închisă, groase și răspîndite pe față (pretragus, buza superioară, regiunea mentonieră și submentonieră), areole mamare, linia albă, pe antebrațe, coapse și gambe. Hirsutismul este deseori însoțit de acnee, seboree, rărirea perilor capului și uneori alopecie.

Hipertensiunea arterială sistolo-diastolică este un simptom aproape constant (95%). Este moderată, cu maxima sub 20 mmHg și rareori

depășește această valoare. Este permanentă și antrenează cu timpul hipertrofia cardiacă, în special a ventriculului stîng cu fenomene de insuficiență cardiacă. Vasele suferă procesul de ateroscleroză generalizată, care întreține hipertensiunea și favorizează apariția unor accidente vasculare cerebrale, miocardice sau retiniene. Se constată deseori o poliglobulie ușoară, între 5 și 5 1/2 milioane eritrocite/mm^3 și eozinopenie.

Osteoporoza, prezentă în 83% din cazuri, apare la începutul bolii în regiunea dorso-lombară a coloanei vertebrale, apoi prinde coastele, sternul, bazinul, craniul și foarte rar oasele lungi. Clinic, se manifestă prin dureri spontane și la presiune mai frecvent dorso-lombare, sau prin fracturi spontane, mai ales lombare. Radiologic, la nivelul osteoporozei apare decalcifierea cu creșterea transparenței osoase. La nivelul coloanei vertebrale se observă creșterea transparenței osoase, rarefacția trabeculară și deformarea corpurilor vertebrale, care în stadiul avansat au aspectul asemănător „vertebrelor de pește".

Tulburările gonadice sînt caracterizate prin oligomenoree, urmată de amenoree la femeie, iar la bărbat, scăderea potenței sexuale pînă la impotență.

Tulburările psihice apar la circa $^1/_2$ dintre bolnavi, alcătuind psihosindromul Cushing (Șt. Milcu), caracterizat prin depresiune ca trăsătură dominantă, anxietate, labilitate psihică, tulburări de memorie și atenție și uneori psihoză maniaco-depresivă.

Examenele de laborator. Hipersecreția de corticoizi determină modificări ale tuturor metabolismelor. Glicemia *a jeune* este crescută sau normală, deseori cu scăderi ale toleranței la glucoză. La hiperglicemia provocată, în faza de început a bolii, apare o ripostă hipoglicemică intensă, iar după o perioadă de 3—4 ani de evoluție a bolii, un aspect prediabetic sau diabetic. Acest diabet zaharat inițial steroid, rezistent la insulină, ulterior se poate pancreatiza. Se mai poate constata creșterea : acidului piruvic, ureei, acidului uric, hiperlipemie și hipercolesterolemie.

Există un sindrom umoral electrolitic, caracterizat prin : hipernatremie, hipercloremie, hipopotasemie, iar în urină, hiponatriurie, hipoclorurie, hiperpotasurie și hipercalciurie.

Sindromul hormonal. Se caracterizează prin creșterea 17 OH c.s. (Porter Silber), a 17 cetosteroizilor (CS) și a tetrahidroderivaților în urină.

Cromotograma 17 CS cu opt fracțiuni arată o creștere a androgenilor suprarenali (a fracțiilor I, II, III) în special a DHEA și a fracțiilor a VI—VII-a care provin din metabolizarea glucocorticoizilor. Cea mai caracteristică modificare hormonală pentru sindromul Cushing este creșterea cortizolului plasmatic și a 17 OH c.s. (Porter-Silber), (metaboliți ai glucocorticoizilor) care sînt crescuți în urină și în plasmă (v. cap. *Investigații*).

O caracteristică hormonală în sindromul Cushing este creșterea raportului cortizol (F)/corticosteron (B) de la 7 cît este normal la om, la peste 20 (Șt. Milcu și colab.).

O altă caracteristică a bolii este pierderea ritmului de secreție nictemeral al cortizolului. O parte relativ mică dintre cazurile cu boală Cushing cu hiperplazie corticosuprarenală îl păstrează, dar la nivel mai înalt și cu oscilații mari.

Scanned with OKEN Scanner

Testul de supresie cu dexametazon este negativ.

Şaua turcească este normală (posibil să existe totuşi un microadenom hipofizar) sau mărită în caz de macroadenom hipofizar.

Cînd suspectăm o tumoră suprarenală este indicat retropneumoperitoneul combinat cu urografie sau tomografie.

Forme clinice. După criteriul etiopatogenic deosebim următoarele forme clinice de sindrom suprarenometabolic (Cushing), după Şt. Milcu şi colab.

1) Forme *primare* cu leziuni în interiorul sistemului hipofizosuprarenal şi cu secreţia suprarenală „independentă".

a) Boala Cushing, prin tumoră hipofizară (bazofilă sau cromofobă cu celule corticotrope sau melanotrope), urmată de hiperplazie suprarenală bilaterală.

b) Forma Iţenko-Cushing, prin dereglări lezionale sau funcţionale hipotalamice şi secundar o hipersecreţie de ACTH-cortizol.

c) Forma de adenom suprarenal, hipersecretant de cortizol.

d) Forma de cancer suprarenal (adenocarcinom sau carcinom) hipersecretant.

2) O situaţie aparte o reprezintă *forma dată de cancerele viscerale* (pulmonar, pancreatic, timic) care secretă un ACTH cetopic ce stimulează corticosuprarenala pînă la hiperplazierea ei. (Hipercorticismul paraneoplazic).

3) Forme *secundare* de hipercorticism cu secreţie suprarenală „dependentă".

a) Forma benignă sau secundară unui stress psihic, fizic, unor agenţi farmacodinamici corticotropi, reversibilă după încetarea acţiunii agentului nociv.

b) Forma reactivă, descrisă de Milcu cu aceeaşi patogenie ca precedenta, dar în care hipersecreţia suprarenală continuă după încetarea agentului nociv.

c) Forma iatrogenă după corticoterapie sau ACTH.

Mai există forme clinice în raport cu vîrsta şi cu expresia clinică, date de predominanţa unor simptoame.

La copil, pînă la 10 ani, din punct de vedere etiopatogenic predomină formele clinice de Cushing, determinate de tumori suprarenale (adenocarcinom sau adenom). Cushingul la fete este mai frecvent postpubertar, iar la băieţi, prepubertar. În forma tumorală la copil, deficitul muscular, vergeturile, osteoporoza sînt mai puţin frecvente decît în forma hiperplazică, în schimb sînt mai intense simptoamele de virilizare.

Diagnosticul pozitiv de hipercorticism comportă următoarele etape: diagnosticul clinic care se pune pe baza complexului de simptoame clinice enumerate: obezitate caracteristică, striuri purpurice, hirsutism, hipertensiune arterială, osteoporoză, tulburări gonadice şi de metabolism glucidic. Pentru sindromul Cushing sînt necesare cel puţin patru din simptoamele enumerate. Dacă sînt mai puţin de patru, este posibil să fie o formă atipică, incipientă sau un alt sindrom.

Diagnosticul clinic este confirmat de diagnosticul de laborator, sindromul humoral caracteristic, sindromul hormonal care arată o creştere constantă a 17 OH c.s. (Porter Silber) în urină şi în plasmă şi a cortizolului plasmatic, o creştere variabilă a 17 kts în raport cu forma clinică

Scanned with OKEN Scanner

și substratul histopatologic, alterarea ritmului secretor nictemeral și a *feedbackului* hipotalamo-hipofizo-suprarenal. În următoarea etapă în stabilirea diagnosticului se impune diferențierea formei clinice etiopatogenice necesară, în vederea unui tratament adecvat.

În acest caz este necesar să clarificăm dacă sindromul este de origine centrală diencefal-hipofizară (lezională sau funcțională), sau de origine primitivă, prin tumoră suprarenală (adenom sau adenocarcinom), sau de o tumoră viscerală, sau dacă este un hipercorticism secundar reactiv.

Într-un hipercorticism secundar reactiv se constată o hipersecreție suprarenală dependentă. Ritmul nictemeral, proba de stimulare cu ACTH și testul de supresie cu dexametazon (2 mg×2 zile) sînt pozitive. Această formă de hipercorticism este benignă.

În hipercorticismul de origine centrală, diencefalo-hipofizară, cu sau fără tumoră hipofizară, asociată cu hiperplazie corticosuprarenală, ritmul nictemeral dispare, testul de supresie cu dexametazon (2 mg×2 zile) nu duce la inhibiție a secreției decît parțial și la doze mari (8 mg×2 zile). Punerea în evidență a unui adenom hipofizar sau a unei tumori hipotalamice prin examenele radiologice ne ajută la stabilirea diagnosticului. De mare utilitate sînt examenele hormonale caracteristice în hiperplazia suprarenală (proporția cortizolului liber în urină este de 0,37 mg față de 1,2—2,6 mg în cancerul suprarenal). Raportul F/E este cu ceva mai mare ca la normal dar inferior celui din cancer. Modificările secreției de ACTH în boala Cushing cu hiperplazie suprarenală arată valori între 3 și 80 miliunități % cm^3 de plasmă. De asemenea, proporția de 17 kts, 11 oxigenați este crescută în boala Cushing prin hiperplazie suprarenală și în carcinomul suprarenal și pare să nu fie modificată în adenomul suprarenal.

Pentru forma tumorală suprarenală, cu hipersecreție independentă, pledează lipsa de răspuns la proba de stimulare cu ACTH, la proba de supresie cu dexametazon și evidențierea tumorii prin retropneumoperitoneu.

Adenomul corticosuprarenal este caracterizat printr-o secreție scăzută de 17 kts și a metabolizării compusului F spre 17 kts, iar raportul 17 kts/17 OHCs, care la adultul normal este mai puțin de 1,3, scade sub 0,8 în adenom.

În carcinomul suprarenal hipersecretant apar în general valori foarte mari de corticoizi urinari cu cantități mari de 17 kts 60—100 mg și chiar mai mult. Dehidro-izo-androsteronul este de asemenea deseori crescut. La un bolnav cu hipercorticism prin carcinom, creșterea acestui hormon este de obicei un semn de apariție a metastazelor.

Diagnosticul diferențial se face cu alte sindroame endocrine :

— Sindromul suprarenogenital (adrenogenital) al adultului.

— Obezitate asociată cu hipertensiune arterială.

— Sindromul hiperglicemic sau diabetul zaharat de altă origine.

— Osteoporoza de altă natură asociată cu obezitate sau cu hipertensiune arterială.

În *evoluția* sindromului Cushing se disting patru tipuri.

Evoluția comună, caracterizată prin constituirea tabloului clinic în cîteva luni pînă la un an și deteriorarea în ritm constant a stării bolnavului în decurs de 3—5 ani, cu apariția complicațiilor renale, cardiace și vasculare.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția intermitentă, caracterizată prin perioade alternante de agravare și de remisiune, sau prelungită, desfășurată în decurs de 2—3 decade.

În cazuri foarte rare s-a observat vindecarea sau dispariția spontană a hipercotizolismului.

Etiopatogenie. În statistica Institutului de endocrinologie, boala se întîlnește mai frecvent la femei în 79,7% din cazuri și numai 20,3% la bărbați, cu o incidență mai mare între 21 și 40 ani.

Din punct de vedere patogenic, toate formele clinice de sindrom Cushing se realizează printr-o hipersecreție de hormoni corticoizi cu predominența celor metabolici. Această hipersecreție suprarenală poate fi primitivă, ca în cazul formelor tumorale suprarenale, sau secundară unei stimulări adrenocorticotrope, ca în formele de origine centrală și în unele cancere viscerale. Fiecărei grupe de hormoni corticoizi în exces îi corespund anumite tulburări metabolice și simptoame clinice. Astfel, excesul de hormoni glucocorticoizi și în special de cortizol are o acțiune hiperglicemiantă prin activarea absorbției intestinale de glucoză, inhibiția hexokinazei, favorizarea neoglicogenezei pe seama proteinelor și diminuarea utilizării periferice a glucozei. Hiperglicemia permanentă duce la constituirea diabetului zaharat steroid în prima fază, care apoi devine mixt. Cortizolul în exces determină o stimulare a catabolismului proteic care pe plan clinic se traduce prin apariția vergeturilor, a atrofiilor musculare și a osteoporozei. Cortizolul favorizează lipoliza mai ales la extremități, concomitent însă și lipogeneza prin fenomenul de neolipogeneză pe seama glucidelor, fenomene care intervin în apariția obezității. Excesul de mineralcorticoizi ne explică sindromul umoral electrolitic cu retenția patologică de clor și sodiu și consecutiv de apă și eliminare crescută de potasiu. Apare astfel hipervolemia, care asociată cu ateroscleroza vasculară duce la instalarea hipertensiunii arteriale. Secreția excesivă de hormoni androgeni suprarenali cu acțiune virilizantă ne explică apariția simptoamelor de masculinizare la bolnavele cu sindrom Cushing : hirsutismul, acneea, seboreea care favorizează alopecia.

Tratament. Profilaxia hipercorticismului netumoral vizează evitarea factorilor stresanți psihici, fizici, infecțioși, toxici, evitarea supraalimentației și supravegherea sarcinilor la femeile cu hipertonie corticosuprarenală.

Tratamentul curativ al sindromului Cushing este în funcție de forma clinică etiopatogenică. Regimul alimentar hipocaloric, hipoclorurat și hiperpotasic, cu evitarea dulciurilor și a grăsimilor, este util în toate formele clinice. În formele de hipercorticism reactiv benign dă rezultate bune suprimarea agentului nociv, regimul hipocaloric, medicația anorexigenă, inhibiția moderată periodică cu dexametazon 2—3 tablete pe zi asociată cu triiodotironină (tiroton), 2—3 tablete pe zi.

În formele centrale de sindrom Cushing, cu sau fără tumoră hipofizară, se recomandă radioterapie de inhibiție hipotalamo-hipofizară în jurul a 10 000—12 000 r sau izotopoterapie intrahipofizară cu itriu sau aur radioactiv în caz de macroadenom hipofizar.

În formele cu hiperplazie suprarenală cert diagnosticate, se recomandă suprarenalectomie subtotală bilaterală în doi timpi (rezecție > 90% din parenchim).

Scanned with OKEN Scanner

În tumorile suprarenale se face suprarenalectomie totală de partea tumorii, cu luarea de precuţii pre-intra-şi postoperatorii. Pentru pregătirea preoperatorie, în cancerul suprarenal se recomandă administrarea de OP-D.D.D.

Administrarea acestei substanţe se face în cancerul suprarenal cu sau fără metastaze.

În 10% din cazuri, după suprarenalectomie bilaterală în decurs de 5 ani de la operaţie, poate apărea un adenom hipofizar. Apariţia pigmentaţiei după operaţie şi uneori rezistenţa acesteia la corticoterapie şi chiar la radioterapie trebuie să ne facă să suspectăm, fie apariţia unei tumori hipofizare, fie creşterea unui microadenom hipofizar preexistent operaţiei.

Radioterapia, izotopoterapia şi tratamentul chirurgical dau rezultate bune dacă indicaţia a fost bine aleasă.

Prognosticul se apreciază după substratul anatomo-patologic al leziunii, după stadiul bolii şi gradul de uzură vasculară, după complicaţiile apărute şi posibilităţile terapeutice tehnice. Boala lui Cushing netratată ajunge la exitus prin insuficienţă cardiacă, hemoragie cerebrală, infarct miocardic, apoplexie suprarenală, în cancerul suprarenal sau visceral prin generalizarea metastazelor. La bolnavii nesupraveghiaţi, formele severe ale psihosindromului pot determina sinucideri.

6. Hiperaldosteronismul

Afecţiune caracterizată prin tulburări cardiovasculare, renourinare, neuromusculare şi hidrominerale ; este produsă de o hipersecreţie suprarenală de hormoni mineralocorticoizi — predominent aldosteronă şi poate fi diferenţiată clinico-patogenic în două mari categorii :

— hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn) ;

— hiperaldosteronismul secundar.

Simptomatologia. Tabloul clinic al hiperaldosteronismului cuprinde : a) sindromul cardiovascular hipertensiv ; b) sindromul renourinar ; c) sindromul neuromuscular ; d) sindromul biologic şi biochimic evidenţiate de investigaţiile de laborator.

a) Sindromul cardiovascular este constant şi caracterizat prin hipertensiune arterială sistolică şi diastolică permanentă sau în crize, de obicei la început benignă cu maxima în jur de 200 mm Hg şi minima 100 mm Hg, fără retinopatie hipertensivă în perioada de stare şi cu modificări EKG caracteristice hipokaliemiei şi hipertensiunii arteriale de durată, subdenivelări ST, apariţia undei U, denivelarea pînă la negativare a undei T şi modificări de ax electric variabil.

b) Sindromul renourinar este reprezentat de poliurie moderată cu nicturie (uneori exacerbată în crizele de hipertensiune arterială), însoţită de polidipsie compensatorie. Urinile sînt alcaline şi hipostenurie, uneori albuminurie. Poliuria şi densitatea scăzută nu sînt influenţate de proba setei sau de administrarea de retrohipofiză sau vasopresină. În hiperaldosteronismul primar pur nu apar edeme ; în hiperaldosteronismul secundar şi corticosterona sau în hiperaldosteronismele secundare se constată şi edeme (sindromul Mach).

Scanned with OKEN Scanner

c) Sindromul neuromuscular este constant dar cu simptoame de frecvență variabilă. Oboseala musculară este constantă și este însoțită de parestezii la grupele musculare ale membrelor și la musculatura feței, alteori de contracturi tonice de tip tetanic în crize. Frecvent în aceste cazuri cu tulburări spastice semnele lui Chvostek și Trousseau pot fi găsite pozitive. În 1/3 din cazuri apar paralizii periodice flasce hipotone cu debut brusc, de obicei la rădăcina membrelor, abdomen, torace. Cefaleele sînt frecvente.

d) Sindromul biologic și biochimic este caracterizat prin : — hipokaliemie în jur și de obicei sub 3 mEq/l, cu hiperkaliurie accentuată peste 70 mEq/l în 24 ore, hipernatriurie moderată, alcaloză, volum plasmatic crescut.

Dozările de aldosteron și metaboliții săi urinari, efectuate în condiții de dietă normosalină, constată eliminări crescute de aldosteronă de peste 10—20 μg/zi, iar renina-angiotensina plasmatică este normală sau crescută în hiperaldosteronismul secundar și scăzută în cel primar datorită acțiunii tubulare de retenție sodică a aldosteronului în exces, cu inhibiția eliberării de renină.

— *Fiziopatologie.* Hipertensiunea arterială cu maximă moderată și minimă mare reflectă o creștere a rezistenței periferice, care se datorește hipersecreției de aldosteron, acțiunii sale de creștere a excitabilității de membrană arterială la acțiunea catecholaminelor prin transferul sodiului intracelular, iar hipokaliemia și hiperkaliuria se datoresc acțiunii tubulare renale a aldosteronului de eliminare de potasiu și retenția de sodiu.

Sindromul de hiperexcitabilitate și respectiv pareto-parestezic muscular este interpretat ca o consecință a hipokaliemiei, alcalozei și eventual hipomagneziemiei produsă de hiperaldosteronism dar poate fi prezent și în alte cazuri de hipokaliemii.

Forme clinice

— Hiperaldosteronismul primar (Sindromul Conn). Etiopatogenic este produs de un adenom benign suprarenal (aldosteronom) hipersecretant de aldosteron și mai frecvent (70% din cazuri după Conn) unilateral. Prezintă simptomatologia mai sus-amintită, dar se descriu și cazuri mono- sau oligosimptomatice : numai cu tetanie sau cu paralizii periodice sau numai cu hipertensiune arterială.

— Hiperaldosteronismul congenital sau juvenil-hiperplazic prezintă o simptomatologie și evoluție hipertensivă și tetanică de obicei mai malignă și se datorește ca și pseudosindromul Conn, hiperplazic unor enzimopatii corticosuprarenale.

— Hiperaldosteronismele secundare au o simptomatologie asemănătoare supraadăugată simptomatologiei unor afecțiuni primitive cardiovasculare, hepatice, renale și edematoase. Ca substrat morfofuncțional au o hiperplazie glomerulară corticosuprarenală secundară reactivă. Apar ca o consecință a : 1) creșterii lichidelor extracelulare cu hipovolemie relativă ; 2) hiponatremiei de restricție sau secundară diureticelor ; 3) tulburărilor în metabolizarea hepatică a aldosteronei etc., care pot produce perturbarea mecanismului de reglare a aldosteronei și stimulează hiperproducția suprarenală de aldosteronă.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel de hiperaldosteronisme se produc în insuficiențele cardiorenale cu edeme, în hipertensiunea esențială malignă renalizată, în hipertensiunea renovasculară, în boli renale ca nefrita cu pierdere de sodiu, rinichi polichistici și ischemici, precum și în cirozele cu ascită și în sindromele hipertensivo-reno-plasmatice din sarcină. Evoluția și prognosticul depinde de vîrsta bolnavului, de gravitatea hiperaldosteronismului primar de secreție și de complicațiile renale și vasculare (accidente vasculare miocardice și cerebrale) ale sindromului cu evoluție îndelungată nediagnosticat și netratat medical.

Diagnosticul pozitiv al hiperaldosteronismului se pune pe tetrada : 1) hipertensiune arterială ; 2) sindrom poliuro-polidipsic, hipostenurie ireductibil la vasopresină ; 3) hipokaliemie cu hipokaliurie ; 4) sindrom neuromuscular pareto-parestezic sau tetanie. Se confirmă prin dozările de aldosteron urinar.

Diagnosticul diferențial este efectuat cu hipokaliemiile de altă natură prin : boli digestive cu diaree cronică sau acută, stenoză pilorică, abuz de laxative cu pierdere de potasiu, prin abuzul de diuretice, prin nefrite cu pierdere de potasiu, precum și cu hipertensiunile arteriale de altă origine și tetania și paraliziile de cauză neurologică sau paratiroidiană.

Diagnosticul cel mai dificil este de obicei între hiperaldosteronismul primar și cel secundar. Diagnosticul de hiperaldosteronism primar este sprijinit de absența antecedentelor și simptomatologiei unei afecțiuni cardiace, renale sau hepatice de constatarea unei renin-angiotensiune serice scăzute cu test presor pozitiv la angiotensină și cu test pozitiv la metopiron și anifenona și la restricția de sare.

Tratamentul hiperaldosteronismului primar este chirurgical, ablația tumorii după o perioadă de echilibrare hidroelectrolitică cu administrare de clorură de potasiu și tratament cu substanțe cu acțiune antialdosteronică la nivelul tubului renal ca : spironalactonele în doza totală de 50—300 mg pe zi după preparat și caz. Postoperator pot apărea fenomene de hipoaldosteronism care să persiste 1—2 luni.

Hiperaldosteronismul secundar beneficiază de același tratament medicamentos și dietetic, cu asocierea obligatorie a tratamentului bolii primitive cardiace, renale sau hepatice.

7. Sindromul suprarenogenital (adrenogenital)

Sindromul suprarenogenital este determinat de o modificare cantitativă și calitativă a secreției de hormoni sexuali corticosuprarenali. În funcție de vîrsta la care apare excesul de androgeni, deosebim trei forme clinice principale : sindromul suprarenogenital congenital sau hiperplazia corticosuprarenală congenitală, sindromul suprarenogenital la copil și la adult.

I. Sindromul suprarenogenital la adult. *La femeia adultă,* excesul de androgeni produce un sindrom de virilizare, care se manifestă prin apariția unor simptoame de „masculinizare", asociate cu simptoame de „defeminizare". Simptoamele de masculinizare se traduc prin apariția : hir-

Scanned with OKEN Scanner

sutismului, a acneei, seboreei, uneori alopecie, îngroşarea vocii, hipertrofia musculaturii, modificări de tract genital extern (hipertrofia clitorisului, pigmentarea labiilor mari). Simptoamele de defeminizare sînt următoarele : atrofia glandelor mamare, dispariţia adipozităţii de tip ginoid, de obicei tulburări menstruale, amenoree, hipotrofie uterină, hipoplazia labiilor mici.

Virilizarea apare izolat şi patogenic este determinată de o hiperplazie suprarenală dobîndită sau de o tumoră corticosuprarenală. Există mai multe variante clinice : forma cu virilizare accentuată, care se datorează unei tumori suprarenale şi mai rar unei hiperplazii, forma mixtă în care alături de hirsutism se asociază şi semne metabolice, ca obezitatea. Forma clinică, prin deficit de 21 hidroxilază, poate să reprezinte o manifestare întîrziată a unui deficit enzimatic congenital sau un deficit enzimatic dobîndit.

Sindromul suprarenogenital la bărbatul adult este mai rar. El este determinat în acest caz de tumori sau hiperplazii suprarenale. S-au descris tumori corticosuprarenale, care produc feminizarea bărbatului, dar şi unele forme hiperplazice, care produc feminizarea printr-o creştere a dehidro-epiandrosteronului.

II. **Sindromul suprarenogenital apărut la copil** determină apariţia unei pseudopubertăţi precoce cu caracter eterosexual la fetiţe şi izosexual la băieţi. La ambele sexe, creşterea somatică este accelerată şi maturaţia osoasă precoce. Aceşti copii netrataţi sînt candidaţi la nanism suprarenal. Apariţia postnatală a virilizării se datoreşte de obicei unei tumori, dar poate fi provocată şi de o hiperplazie suprarenală cu debut postnatal.

III. **Sindromul suprarenogenital congenital sau hiperplazia suprarenală congenitală.** Se datorează unui deficit enzimatic genetic, care determină o tulburare calitativă şi cantitativă în biosinteza hormonilor suprarenali. Are un caracter genetic şi familial.

Din punct de vedere clinic, hiperplazia corticosuprarenală congenitală realizează un sindrom de virilizare care se prezintă sub mai multe variante clinice.

a) Hiperplazia virilizantă pură (Marchand-Wilkins).

b) Virilismul cu pierdere de sare (Debre-Fibiger).

c) Hiperplazia corticosuprarenală cu pierdere de sare prin deficit de 3 beta-dehidrogeneză.

d) Virilismul cu hipertensiune arterială (Bongiovani-Eberlein).

e) Hiperplazia lipoidă a corticosuprarenalelor prin deficit de 20—22 desmolază.

a) *Hiperplazia virilizantă pură*, în care există un deficit parţial de 21 hidroxilază, se poate manifesta, la fete, printr-un tablou de pseudohermafroditism feminin. Aceasta se evidenţiază prin organe genitale interne feminine normal dezvoltate sau hipotrofice, dar cu organe genitale externe de tip masculin, constînd din hipertrofie clitoridiană pînă la clitoris peniform cu hipospadias, hipertrofia labiilor mari unite printr-un rafeu median şi de aspect scrotal şi atrofia labiilor mici. Elementul fundamental al diagnosticului clinic este existenţa unui sinus urogenital, care ne permite să afirmăm originea congenitală a sindromului, adică intervenţia unei vi-

rilizări survenită în a III-a, a IV-a lună de viaţă intrauterină. Caracterele sexuale secundare produse de androgeni apar precoce, la 2—4 ani, perii pubieni, acneea, rărirea perilor capului pînă la alopecie, hipertrofie staturală, accelerarea vîrstei osoase, urmată mai tîrziu de nanism.

La băieţi hiperplazia virilizantă congenitală provoacă apariţia unei pseudopubertăţi precoce, iar hiperplazia suprarenală feminizantă congenitală un pseudohermafroditism masculin.

b) *Virilismul cu pierdere de sare* se datoreşte unui deficit sever de 21 hidroxilază, urmat de o insuficienţă de cortizol şi de mineralo-corticoizi. Această formă de virilism asociat cu tulburări hidroelectrolitice este mai rară decît virilismul pur, şi mai frecventă la băieţi decît la fete.

Este vorba de sugari de 5—7 săptămîni, cu fenomene de hiperandrogenism care la stress-uri minime fac crize de insuficienţă corticosuprarenală acută.

c) *Hiperplazia glandelor corticosuprarenale prin deficit* de 3 beta-dehidrogenază. Este însoţită, la majoritatea bolnavilor, de un sindrom de hiponatremie. Biosinteza corticosteroizilor este compromisă într-un stadiu precoce. La naştere, subiecţii atinşi prezintă următorul tablou clinic: băieţii au o dezvoltare genitală masculină incompletă (Pseudohermafroditism masculin), iar fetele au organele genitale externe normale.

d) *Virilismul cu hipertensiune arterială.* Se datorează deficitului de 11-hidroxilază care opreşte biosinteza corticosteroizilor în stadiul de 11-dezoxicortizol (compus S) şi 11 Doc care se elimină prin urină ca tetrahidroderivat S şi DOC. Această formă diferă de forma virilizantă pură numai printr-o hipertensiune arterială moderată şi stabilă determinată de excesul de compus S şi de 11-dezoxicorticosteron. În această formă gradul de virilizare este mai puţin accentuat ca în virilizarea pură. La fete poate apărea ciclul menstrual şi dezvoltarea sînilor. Hipertensiunea arterială a acestor bolnavi dispare în cursul corticoterapiei şi reapare cînd se întrerupe tratamentul.

Examenele de laborator. Dozările hormonale în sindromul suprarenogenital arată următoarele:

Eliminarea de 17 kts este crescută sau foarte crescută; în cazul tumorilor suprarenale ajunge pînă la 60—100 mg şi chiar mai mult în 24 h.

Cromatograma 17 kts cu 8 fracţiuni arată o creştere marcată a fracţiunilor androgenice suprarenale (I, II, III) şi în special a DHEA (dehidroepiandrosteronului).

Eliminarea de 17 OH Cs (P o r t e r S i l b e r) este normală sau scăzută.

Cu ajutorul celor două probe dinamice, de stimulare cu ACTH şi de inhibiţie cu dexametazon, se poate face diferenţierea între forma tumorală şi cea hiperplazică a sindromului adrenogenital la adult şi copil. Retropneumoperitoneul confirmă originea tumorală.

Cel mai semnificativ metabolit pentru diagnosticul diferenţial este pregnantriolul, care este crescut în hiperplazia virilizantă pură şi în cea cu pierdere de sare. Cînd suspectăm forma de virilism cu hipertensiune arterială se dozează THS (tetrahidro-derivatul S), şi TH DOC care sînt crescuţi în această formă, în timp ce pregnantriolul este absent. În virilismul cu pierdere de sare, în afară de hiperandrogenism există şi un sindrom umoral caracteristic de insuficienţă corticosuprarenală.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul pozitiv al sindromului suprarenogenital se pune pe baza semnelor clinice expuse la fiecare formă clinică și pe datele dozărilor hormonale.

Diagnosticul diferențial se face astfel :

În caz de sindrom suprarenogenital la femeia adultă (virilism pilar) diagnosticul se face cu celelalte virilisme pilare extrasuprarenale : arrenoblastoamele (adenoame tubulare în hilul ovarului), hipernefroamele (tumori ovariene de țesut suprarenal aberant), virilismul sindromului Stein-Leventhal și virilismele constituționale.

În caz de sindrom suprarenogenital apărut la copil, pseudopubertatea precoce, o vom deosebi de : pseudopubertatea precoce prin tumori gonadice ale ovarului sau ale testiculului, cu pubertățile precoce adevărate.

În caz de hiperplazie corticosuprarenală congenitală, diagnosticul se face cu pseudohermafroditismul feminin extrasuprarenal, pseudohermafroditismul masculin extrasuprarenal și cu celelalte pseudopubertăți precoce și virilisme.

Anatomie patologică. Sindromul suprarenogenital apărut la adult și copil are ca substrat corticosuprarenalomul malign sau benign și hiperplazia corticosuprarenală difuză. Toate formele de hiperplazie corticosuprarenale congenitale prezintă o hiperplazie difuză, care interesează zona reticulară și fasciculată a suprarenalei. Glomerularea s-a găsit subțiată sau atrofiată în virilismul cu pierdere de sare și îngroșată în mod inconstant în virilismul cu hipertensiune arterială.

Etiopatogenie. În formele tumorale, mecanismul prin care apar tumorile corticosuprarenale este necunoscut. Hiperplazia corticosuprarenală dobîndită s-ar explica printr-o hiperstimulare corticotropă și un răspuns dezechilibrat al corticosuprarenalei, în favoarea androgenilor. Unele din aceste hiperplazii considerate ca dobîndite pot fi manifestări întîrziate ale unui deficit enzimatic congenital. Mecanismul de pariție al hiperplaziilor corticosuprarenale congenitale constă dintr-un deficit enzimatic care produce o blocare parțială sau totală a biosintezei de cortizol și consecutiv o defrenare hipofizară cu exces de corticotrop (ACTH), care antrenează hiperplazia corticosuprarenală și hipersecreția de androgeni, deoarece sistemul enzimatic androgenic este intact. În forma virilizantă pură există un deficit parțial de 21-hidroxilază și biosinteza se oprește la stadiul de 17—OH progesteron, care se va metaboliza și elimina în urină sub formă de pregnantriol. În forma virilizantă cu hipertensiune arterială există un deficit de 11-hidroxilază și în acest caz biosinteza se oprește la compusul S și la 11-dezoxicorticosteron, care provoacă hipertensiunea arterială. În virilismul cu pierdere de sare există un deficit sever de 21-hidroxilază și ca urmare nu se mai poate sintetiza cortizol și nici mineralocorticoizi, ci numai androgeni în exces.

Tratament. În sindromul suprarenogenital apărut la copil sau la adult, cînd este de origine tumorală se face rezecția tumorii de partea respectivă, iar cînd este de origine hiperplazică se administrează corticosteroizi (prednison, prednisolon, dexametazon).

În hiperplaziile corticosuprarenale congenitale, Wilkins a introdus în 1950 tratamentul cu cortizon. Dozele de atac variază între 25 și 100 mg

Scanned with OKEN Scanner

cortizol, în funcție de vîrsta bolnavei și de gravitatea bolii. Doza medie de întreținere de prednison/zi este de 5—10 mg la copil și de 10—20 mg/zi la adult.

În virilismul cu pierdere de sare, la tratamentul cortizonic se asociază obligatoriu un regim hiperclorurat și acetatul de dezoxicorticosteron (DOCA) în doze pînă la 10 mg/zi. În virilismul cu hipertensiune arterială se dă un regim hiperclorurat și preparate cortizonice de tip prednison, prednisolon sau dexametazon.

Evoluție și prognostic. Tratamentul administrat la timp, dă în general rezultate bune. Hirsutismul și acneea diminuă foarte mult și se restabilesc funcțiile genitale. Malformațiile genitale se pot corecta chirurgical. În hiperplazia corticosuprarenală congenitală, tratamentul corticoterapic început cît mai de timpuriu dă rezultate bune ; inhibă excesul secretor de androgeni și în doză adecvată previne apariția nanismului, iar la băiat poate permite spermatogeneza.

Bibliografie

1. Anastasiu, C., *Ftiziologia clinică.* București, Editura didactică și pedagogică, 1972.
2. Briggs, M. H., Brotherton, J., *Steroid Biochemistry and Pharmacology.* London and New York, Academic Press, 1970.
3. Cristoveanu, Ana, Drafta, Denise, Ciobanu, Berceanu, Aspazia și Stan, M., *Caracteristicile steroidogenezei și metabolismului corticosteroizilor în diferitele forme ale bolii Cushing.* În : „Studii și cercetări endocrinologice", 1966.
4. Drafta, Denise, Cezarina, Ciocîrdia, Emilia, Stroe, Alina Tache, Ana Cristoveanu și Minodora Bunea, *Steroizii urinari sub efectul testelor dinamice standardizate.* În : „Studii și cercetări endocrinologice", 23, 2, 85, 1972.
5. Forsham P.H., *The adrenal cortex.* În : R. Williams „*Text book of Endocrinology*", Saunders, Philadelphia, 1968.
6. Hamilton, W., *Clinical Pediatric Endocrinology.* Butterworths, London, 1972.
7. Jayle, M.E., *Analyse des stéroides hormonaux.* Masson et Cie. Editeurs, 1963, vol. 1, 2.
8. Milcu, Șt. M., *Endocrinologie clinică.* București, Editura medicală, 1967, p. 588 *(Insuficiența corticosuprarenală cronică).*
9. Milcu, Șt. M., *Terapeutica bolilor endocrine.* București, Editura Academiei, 1964, p. 669 *(Insuficiența suprarenală cronică).*
10. Parhon, C. I., Goldstein, M. și Milcu, Șt. M., *Manual de endocrinologie.* 3 vol., București, 1938—1940.
11. Stoica, T., *Urgențele în endocrinologie.* București, Editura medicală, 1968.
12. Visser, H. K. A., *Hypoadrenocorticism.* În : Gardner, L. I. (ed.) „*Endocrine and genetic diseases in childhood*", Saunders, Philadelphia, 1969.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VIII

PATOLOGIA GONADICĂ

1. Investigaţiile funcţiei sexuale

Pentru stabilirea sexului genetic se foloseşte cariotipul şi cromatina sexuală.

Pentru stabilirea funcţiei secretorii a gonadelor se testează : 1) pentru ovar, dozarea estrogenilor, a complexului pregnandiolic şi examenul citovaginal ; 2) pentru testicul, dozarea 17 cetosteroizilor fracţionaţi şi a testosteronei. Funcţia spermatogenică se apreciază prin spermatogramă.

În anumite cazuri se practică teste mai complexe. De exemplu : stimularea gonadei cu gonadotrofine în condiţii de inhibiţie a corticosuprarenalei.

a. *Stabilirea cariotipului*

Stabilirea cariotipului este metoda prin care se studiază numărul şi morfologia cromozomilor. Tehnica metodei urmăreşte evidenţierea cromozomilor dintr-o celulă (cariograma) şi apoi, aranjarea lor într-o ordine care să permită analiza (idiograma).

Cariograma — evidenţierea cea mai clară a cromozomilor se face în metafază. Se poate folosi orice ţesut cultivat *in vitro* dar cel mai uşor, leucocitele. Sîngelui prelevat pe heparină i se sedimentează hematiile. Supernatantul, care conţine leucocite, se amestecă cu un mediu nutritiv. Se stimulează diviziunea prin fitohemaglutinină şi incubare la termostat, apoi diviziunea este blocată în metafază prin colchicină. Din celulele sedimentate prin centrifugare se fac frotiuri care după o prealabilă fixare, se colorează cu aceto-orceină. La microscopul cu imersie apar numeroase metafaze pe care se pot număra cromozomii.

Idiograma — metafazele cele mai clare se fotografiază şi se măresc. Cromozomii fiecărei metafaze se decupează unul cîte unul. Sînt apoi asortaţi perechi şi grupaţi. Criteriul de grupare este dimensiunea cromozomului şi situaţia centromerului. După sistemul Denver cele 23 de perechi de cromozomi sînt repartizaţi în 7 grupe (numerotate de la I la VII sau de la A la G).

Metoda foloseşte pentru : stabilirea numărului de cromozomi, stabilirea sexului cromozomial, în caz de cromozomi în exces sau minus stabilirea grupului căruia îi aparţine, descifrarea anomaliilor de structură.

b. *Testul Barr*

Testul Barr este o metodă prin care se evidenţiază cromatina sexuală din nucleul celulelor. Ea reprezintă cromozomul sau cromozomii X inactivaţi supranumerari unui cromozom X. Este formată din ADN şi cu coloranţi nucleari apare de aspectul unei mase cromatice, corpusculul cromatinian sau corpusculul Barr. Dimensiuni între 0,8 şi 1,3 μ. Forma sa este convexă, sferică sau conică, în funcţie de înclinaţia axei optice şi curbarea membranei. Se găseşte lipită de membrana nucleară în afară

Scanned with OKEN Scanner

de celulele nervoase și Leydig, unde e situată paranucleolar. Apare numai în celulele în repaus. La femeie, în nucleii neuronali, este prezentă în proporție de 100% ; în nucleii celorlalte celule se află în proporție de pînă la 60—70%. La bărbați, din cauza lipsei celui de-al doilea cromozom X (XY), atinge un procentaj de cel mult 4%.

În mod obișnuit, testul se practică pe celulele mucoasei jugale, prin raclare cu o spatulă, frotiu pe lamă, fixare și colorare cu Feulgen și supracolorare cu verde de lumină sau, mai simplu, colorare cu violet de cresil sau aceto-orceină.

Se folosește pentru stabilirea sexului cromatinian. Prezența sa atestă numărul de cromozomi X care depășește unul ; în caz de XX, un corpuscul Barr, în caz de XXX, doi corpusculi Barr în celulă ș.a.m.d. Absența cromatinei Barr nu implică necesar sexul masculin (XY) deoarece Barr-negativ poate fi și în caz de XO (45, X).

c. *Dozarea estrogenilor totali*

Se poate practica în sînge sau urină ; în mod obișnuit în urina de 24 de ore, aproximativ în a 21-a zi a ciclului. Se pot doza prin metode biologice, în prezent puțin folosite și prin metode chimice (fluorometrice și colorimetrice) de mare precizie.

Dozarea estrogenilor totali ($E+E_2+E_3$) se bazează pe coloratia roș-oranj produsă de estrogeni și reactivul Kobar (fenol+acid sulfuric). Valori normale pentru urina din 24 ore : a 7-a zi=16—20 gamma ; a 14-a zi= =30—70 gamma ; a 21-a zi=20—45 gamma.

Valori crescute în : hipertecoze ovariene, unele tumori ovariene sau corticosuprarenale. Valori scăzute în : insuficiența ovariană primitivă sau secundară, copilărie, menopauză.

La bărbat valorile normale sînt cuprinse între 4 și 8 gamma pentru urina din 24 ore.

d. *Dozarea complexului pregnandiol*

Complexul pregnandiol este format din numeroși compuși progesteronici : pregnandiol, pregnenolon, pregnanetriol, allopregnandiol. Se dozează cromatografic în urina de 24 de ore. La femeie în a 21-a zi a ciclului valoarea sa este de 10—13 mg pentru urina din 24 ore, iar la bărbat în jur de 6 mg.

Valori crescute se remarcă în hipercorticism, sarcină. Valori scăzute în insuficiențe ovariene, cicluri anovulatorii.

e. *Examenul cito-vaginal*

Examenul cito-vaginal stabilește indirect, prin receptorul vaginal, funcția estrogenică.

Tehnica examenului : cu 24 de ore înainte de examen se interzic spălăturile vaginale și raportul sexual. Din fundul de sac posterior se recoltează secreția. Pe lamă se amestecă o picătură de secreție cu o picătură de ser fiziologic, se întinde frotiul care apoi se fixează și colorează succesiv cu : hemalaun Mayer, fuxină și verde de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Se studiază : celularitatea și afinitatea ei tinctorială. Celularitatea este diferită după straturile funcționale ale mucoasei. În principal se disting 3 tipuri celulare :

— Celulele stratului bazal : mici (diametrul 15—25 μ), rotunde, nucleu mare (6—9 μ) intens bazofil, citoplasmă albastru închis.

— Celulele stratului intermediar : eliptice, fuziforme, sau poliedrice, cu diametrul de 25—40 μ , citoplasmă bazofilă, nucleu 6—15 μ excentric.

— Celulele stratului superficial : mari (35—60 μ), poliedrice, nucleu mic (3—5 μ), pictonic, acidofile sau bazofile ; unele sînt keratinizate, lipsite de nucleu, acidofile.

Sub acțiunea estrogenilor stratul bazal proliferează și proporțional cu impregnarea estrogenică, apar celelalte straturi. O impregnație estrogenică normală se deduce din procentajul celulelor acidofile (indicele acidofil=I.A.) și din procentajul nucleilor picnotici (indicele picnotic=I.P.).

În mod firesc citologia vaginală variază în raport cu vîrsta și stările patologice care modifică, fie funcționalitatea ovarului, fie receptivitatea vaginului. Astfel :

— în copilărie : în principal celulele bazofile și intermediare. Celulele superficiale cresc în număr cu cît se apropie pubertatea.

— în perioada activității ovariene, celularitatea suferă variații ciclice lunare în raport cu ritmicitatea ovariană. Pentru concluzii sînt suficiente testări în a 7-a zi de la menstră (I.A.=20—30% ; I.P. = 30% predomină celulele din stratul intermediar. Leucocite numeroase, mucus celule grupate), a 14-a zi (I.A. = 50—55% ; I.P. = 60—80% ; celule separate, mucus, leucocite și floră microbiană absente), a 21-a zi (I.A. = 35% ; I.P. = 60%, celule grupate, reapar leucocitele și flora microbiană).

— în menopauză : I.A. și I.P. scad progresiv, celulele superficiale fiind înlocuite cu intermediare și în final cu bazale.

Patologic se disting următoarele tipuri de frotiu :

a) Frotiu atrofic — celule profunde și intermediare aproape în exclusivitate, rare celule superficiale bazofile. Se întîlnesc în : anovarii, insuficiențe hipofizare cu insuficiență ovariană.

b) Frotiu hipoestrogenic — celule intermediare și superficiale bazofile ; acidofile superficiale sînt rare, 10—15%. Se întîlnesc în toate tipurile de hipoovarii primitive sau secundare.

c) Frotiurile hiperestrogenice — domină celulele superficiale eozinofile. Sînt caracteristice hiperovariilor.

Prezența mucusului, a leucocitelor și a bacilului Döderlein este invers proporțională cu estrogenia.

f. Spermograma

Condițiile unui examen corect sînt : 3—5 zile de abstinență sexuală, apoi recoltare prin contact sexual întrerupt sau masturbare, a întregului produs spermatic și examinarea într-o 1/2—1 oră de la emisiune.

Volumul spermei este în medie de 2—5 ml. Variațiile cantitative în plus apar după perioade lungi de abstinență sau în procese inflamatorii ale căilor genitale (prostatoree) ; în minus, în insuficiențele testiculare primare sau secundare sau în obstruarea căilor de eliminare. Culoarea produsului normal este opalescentă, gălbuie sau cenușie. Patologic poate fi sanghinolentă în hemoragii sau lactescentă-purulentă în infecții.

Scanned with OKEN Scanner

Consistența filamentoasă și viscozitatea depind de concentrația spermatozoizilor. *Ph*-ul este în medie de 7,8 (7—8,7).

Pentru numărătoarea spermatozoizilor se utilizează hematimetrul. Bărbatul normal adult are între 60 și 120 milioane de spematozoizi/ml. Cînd numărul se situează între 40 și 50 mil., avem oligospermie ușoară, medie între 20 și 30 mil. de spermatozoizi/ml și severă sub 20 mil. Azoospermia definește absența totală a spermatozoizilor.

Sperma normală trebuie să conțină aproximativ 80—85% spermatozoizi normali și nu mai mult de 2—3% celule ale liniei germinale. Mobilitatea este maximă în primele 6 ore : 70—90%, iar la 18—24 ore sub 20%, procent ce ne indică vitalitatea. Patologic putem evidenția necrospermie (spermatozoizi morți) sau asteno-zoospermie (spermatozoizii în număr redus sau normali, dar cu mobilitate scăzută).

Examenul morfologic evidențiază și forme anormale : bicefali, bicaudați, imaturi, hipermaturi etc. (teratospermie).

Examenul biochimic al spermei cuprinde determinarea constituenților chimici ai plasmei seminale ca : fructoza al cărui nivel reflectă indirect activitatea androgenă testiculară, fosfataza acidă care scade direct proporțional cu vîrsta, acidul citric, enzime și fermenți (de exemplu, citocromoxidaza, succinildehidrază și adenozintrifosfataza).

2. Disgeneziile gonadale

Disgeneziile gonadale sînt erori de formare, de geneză a gonadelor. Cauza lor este genetică și, firesc, este legată de cromozomii de sex. Cromozomii de sex, gonozomii sau heterocromozomii sînt XX (46,XX) pentru femeie, XY (46,XY) pentru bărbat. În formula ambelor sexe există un gonozom X comun. Prezența lui este vitală ; un ou lipsit de gonozomi sau numai cu gonozomi Y moare ; un ou numai cu un gonozom X (45,X) este viabil dar nu formează gonadă și nu se sexualizează. Pentru formarea gonadei sînt necesari doi gonozomi. Cuplul XX conține informația necesară pentru a induce evoluția spre ovar a progonadei ; cuplul XY, prin Y, induce formarea testiculului. Odată formată, gonada preia desfășurarea procesului de sexualizare ; ea devine mandatara informației sexualizante deținută de gonozomi.

Orice modificare a cromozomilor de sex va determina deci perturbări în formarea gonadei care, la rîndul lor, se vor repercuta în desfășurarea normală a procesului de sexualizare.

Tulburările gonozomiale determinante de disgenezii gonadice sînt variate :

— modificări numerice : lipsa unui gonozom (XO), poligonozomii (XXY, XYY, XXX etc.) sau mozaicisme (XX/XO, XX/XXY etc.),

— alterații morfologice : deleții, translocații etc.

— mutații genice (alterații moleculare).

Unele dintre ele sînt ușor depistate prin efectuarea cariogramei, altele, ca de exemplu mutațiile, fiind submicroscopice, se deduc numai prin efectul lor.

Tulburările gonozomiale afectează gonada în grade variate ; de la lipsa totală a ei (agonadism) la forme morfopatologice de aplazie, hipoplazie, displazie, pînă la gonade apropiate de aspectul normal.

Scanned with OKEN Scanner

Nu s-a putut stabili nici o corelație între un anumit tip de leziune cromozomială și un anumit tip de leziune morfologică. Sînt totuși cîteva excepții statistice : XO determină agonadism; XXY determină o leziune caracteristică de sclerohialinizare a tubilor seminali. De asemenea, nu s-a putut stabili nici o corelație între tipul leziunii gonozomiale și manifestarea clinică ; aceeași tulburare gonozomială o regăsim în forme clinice foarte diferite și, într-o anumită formă clinică, putem găsi mai multe tipuri de alterație gonozomială. Totuși, statistic, anumite forme clinice corespund unei anumite formule cromozomiale ; de exemplu, sindromul Turner (45,X), sindromul Klinefelter (47,XXY) etc.

Datorită rolului gonadei în procesul de sexualizare, principalele tulburări ale disgeneziilor gonadale vor fi : a) sub aspect anatomopatologic, disgenezia, leziunea gonadei ; b) sub aspect clinic, tulburarea procesului de sexualizare, la care, excepțional, se adaugă și alte tulburări, de exemplu malformațiile morfologice.

Clasificarea disgeneziilor gonadale

Disgeneziile gonadale fiind leziuni ale gonadei, și prin aceasta tulburări ale procesului de sexualizare, se pot clasifica în : forme în care gonada este împiedicată să se formeze, *disgenezii agonadale* și forme în care gonada se formează dar este disgenetică, *disgenezii gonadale ;* după sexul gonadei acestea se pot clasifica în *disgenezii ovariene, disgenezii orhitice și disgenezii ambogonadale* (prezența simultană a ambelor gonade). Fiecare din aceste forme prezintă clinic, caractere generale specifice dar și particularități care creează numeroase forme clinice.

A. **Disgeneziile agonadale.** Se caracterizează prin lipsa gonadei. În locul ei există o bandă sidefie *(streake-gonade)* care conține țesut fibros și uneori țesut progonadal. Lipsa gonadei suspendă procesul activ de sexualizare. În consecință tractul genital intern, sinusul uro-genital și organele genitale externe se dezvoltă spontan în sens feminin. Sexualizarea pubertară nu apare.

Se cunosc următoarele forme clinice :

a) *Sindromul Turner cu agonadism* fig. 45 în afara caracterelor generale descrise prezintă și următoarele tulburări care-l definesc :

— hipotrofie staturală marcată, sub 150 cm. Aspect general îndesat prin : gît scurt, umeri lați, torace larg, membre scurte.

— malformații morfologice interesînd : capul (frunte lată și îngustă, ochi oblici mongoloizi, sau antimongoloizi, îndepărtați, comisuri labiale trase în jos, ogivă palatină, dinți malformați, nas mic înfundat, urechi jos implantate), gîtul (fald tegumentar întins ca o pelerină de la ceafă pe umeri — pterigyum colli sau gît palmat), trunchiul (torace în scut, în carenă), membrele (cubitus valgus, genu varum, brahidactilie mai ales pentru degetele IV și V, uneori sindactilie sau, mai rar, polidactilie), malformații viscerale (cardiace : coarctație aortică, persistență de comunicații intercavitare ; renale : rinichi în potcoavă, dublu bazinet, dublu ureter).

Dacă hipotrofia staturală marcată este constantă, sindromul malformativ este variabil ca număr și intensitate a malformațiilor.

— Hormonal : estrogenii și progesterona sînt în valori subnormale, gonadotrofinele sînt crescute.

Scanned with OKEN Scanner

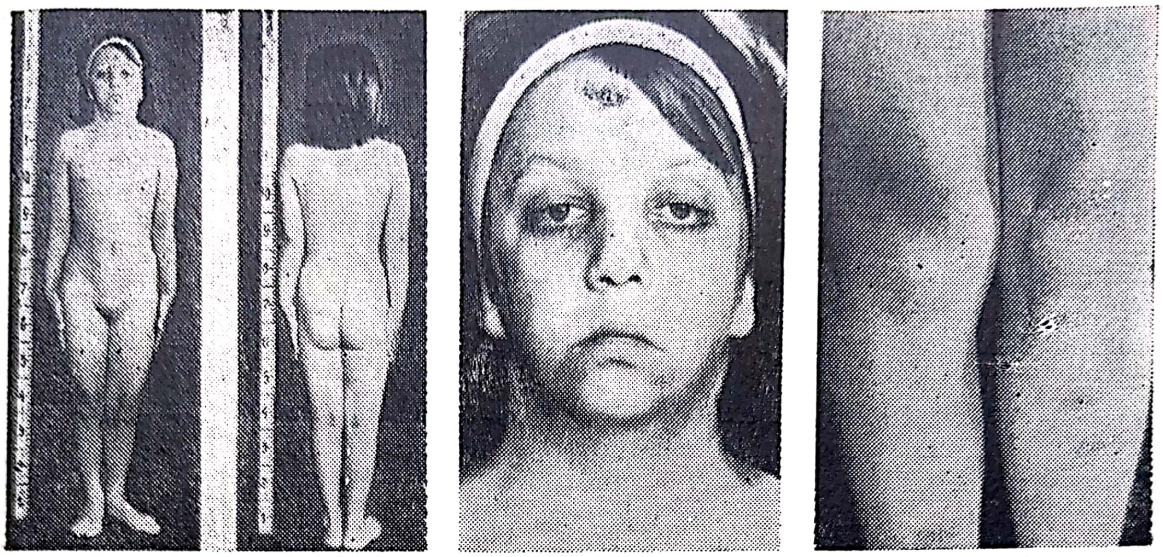


Fig. 46. Sindrom Turner cu agonadism. Morfotip feminin infantil (Colecția B. Ionescu).

— Cromatina sexuală este negativă. Cariotipul, în marea majoritate a cazurilor este 45,X ; uneori mozaicisme cu linii XO (46, XX/45,X etc.).

Absența gonadelor este datorită liniei XO prezentă la nivelul crestei genitale. Cauza malformațiilor încă nu este pe deplin lămurită : probabil că se datorește unor tulburări autozomale asociate.

Tratamentul are drept obiectiv corijarea hipotrofiei, a malformațiilor și a sexualizării. Influențarea creșterii este dificilă : leziunile cartilajelor de creștere sînt de natură enzimatică și deci greu de remediat. Malformațiile pot beneficia de tratament chirurgical. Sexualizarea este cu succes corectată prin tratamentul substitutiv estrogeno-progesteronic.

b) *Disgenezia gonadală pură* se caracterizează prin agonadism, absența sexualizării active (spontan feminizare pasivă a tractului genital) absența malformațiilor morfologice, talie normală dar cu stigmate de eunuchism (alungirea membrelor, glabritatea tegumentelor, bazin îngust, etc.). Sindromul se descoperă la pubertate cînd nu apar caracterele sexuale hormonale și menstruale.

Valorile estrogenilor și progesteronei sînt subnormale ; gonadotrofinele crescute. Cariotipul normal în marea majoritate a cazurilor (46,XX sau 46 XY), uneori în mozaic (46,XX/45,X sau 46,XY/45,X).

Agonadismul este datorit prezenței liniei XO exclusiv la nivelul mugurelui gonadal.

Tratamentul substitutiv cu estrogeni și progesteronă dezvoltă caracterele sexuale și declanșează menstra.

B. **Disgeneziile ovariene.** Au următoarele caractere generale : — gonade cu structură de ovar ; dar cu disgenezie în diferite grade ; — organe genitale interne și externe feminine ; — fenotip feminin, în majoritatea formelor fără malformații morfologice ; — sexualizare pubertală prezentă dar în diferite grade de carență ; în unele forme fenomene de virilizare mai mult sau mai puțin intense ; — cariotip uneori normal (46,XX) alteori în mozaic (46,XX/45,X), întotdeauna fără gonozomi Y ; — secreție de estrogeni și progesteronă sub limite normale, gonadotrofine crescute sau normale.

Scanned with OKEN Scanner

Se cunosc următoarele forme clinice :

a) *Sindromul Turner cu schiță de feminizare :* hipotrofie staturală și malformații caracteristice Turner-ului cu agonadism. Se deosebește de acesta prin : prezența ovarelor disgenetice și a fenomenelor de sexualizare pubertală feminină (dezvoltarea sînilor, a pilozității pubero-axilare, uneori menstre dar neregulate și precoce suspendate) ;

b) *Disgenezia monoovariană* (Disgenezia gonadală mixtă cu ovar). Se dezvoltă numai un singur ovar și acela disgenetic ; cealaltă gonadă lipsește. Organele genitale și fenotipul sînt feminine. Sexualizarea pubertală și hormonologia, în raport cu capacitatea funcțională a ovarului prezent.

Sindromul este datorit unei asimetrii lezionale cromozomiale : de partea gonadei absente probabil XO ; de partea ovarului disgenetic mozaic (XX/XO) sau alt tip de leziune a gonozomului X.

Tratament : susținerea și completarea exogenă a sexualizării, cu estrogeni și progesteronă.

c) *Sindromul ovarelor afuncționale.* Ovare mici, areactive sau slab reactive la gonadotrofine. Asexualizare sau feminizare hormonală carențială. Gonadotrofine crescute. Este probabil o leziune enzimatică prin care stimulul gonadotrofic rămîne ineficient. Tratament substitutiv estrogeno-progesteronic.

d) *Sindromul ovarelor paupere.* Ovare cu populație gonocitară redusă. Sexualizare hormonală carențată, în raport cu gradul de pauperizare foliculară a ovarului. Amenoree primară sau secundară precoce. Probabil leziune genetică exclusivă a goniilor primordiale. Tratament de corecție, estrogeno-progesteronic.

e) *Ovarul virilizant :* Tulburare de biosinteză hormonală cu producția în exces a androgenilor ovarieni. Clinic, apariția unor fenomene de virilizare, coexistînd cu cele de feminizare : pilozitate facio-tronculară, uneori hipertrofie clitoridiană, voce îngroșată etc. Amenoree primară sau secundară. Ovare polichistice cu capsula îngroșată (tip Stein-Leventhal) sau normală. Tratament : rezecție parțială a corticalei ovariene afectate și reglarea secreției gonadotrope.

f) *Sindromul superfemelelor* sau triplo X. Ovare aparent normal conformate. Uneori pubertate precoce, tulburări de ciclu menstrual și menopauză precoce.

C. **Disgeneziile testiculare.** Au următoarele caractere generale : — gonade cu structură de testicul dar disgenetic, în unele forme dezvoltat unilateral, alteori absent dar după ce a existat o perioadă de timp ; — organe genitale interne și/sau externe în unele forme masculine, în altele intersexuate (combinații de elemente masculine cu elemente feminine în diferite grade, de la forma apropiată de tipul masculin sau feminin la forma hermafrodită) ; — fenotip masculin dar cu carență de sexualizare, în unele forme cu malformații, în alte forme morfotip feminin ; — androgenii subnormali : în unele forme și estrogenii crescuți. Gonadotrofinele normale sau scăzute ; — cariotip cu gonozom Y prezent, normal (46,XY) sau modificat (46,XY) 45,XO ; 47,XXY ; translocații, deleții etc.).

Disgeneziile orhitice prezintă o mare varietate de forme clinice, consecință a carenței principiilor masculinizante și a momentului în care ele survin : — absența sau insuficiența principiului „antimüllerian determină

Scanned with OKEN Scanner

persistența totală sau parțială a derivatelor müllériene" ; — absența sau insuficiența principiului „prowolffian" determină absența sau dezvoltarea parțială a derivatelor wolffiene ; — absența sau insuficiența principiului „virilizant" determină menținerea feminizării spontane a organelor genitale externe, sau amestec de elemente masculine cu feminine ; — absența sau insuficiența testosteronei determină absența sexualizării pubertale sau masculinizare incompletă.

Aceste posibilități se regăsesc în disgeneziile orhitice izolat sau combinate între ele în cele mai variate moduri. Rezultă o multiplicitate de forme clinice din care au fost izolate și descrise următoarele forme :

a) *Sindromul Turner cu fenotip masculin :* hipotrofie staturală și malformații caracteristice. Organele genitale interne și externe sînt masculine. Testiculele coborîte în burse, uneori criptorhidie uni sau bilateral. Masculinizarea pubertală absentă sau insuficientă. Cariotip 46,XY sau 46,XY/45,X.

b) *Disgenezia monoorhitică* (Disgenezia gonadală mixtă cu testicul). Testicul disgenetic dezvoltat unilateral ; controlateral gonada este absentă. Tractul genital intern este feminin de partea gonadei absente, masculin sau intersexuat de partea gonadei prezente. Sinusul uro-genital și organele genitale externe sînt intersexuate. Cariotip 46,XY sau mai frecvent 46,XY/45,X. Pubertate cu masculinizare incompletă, uneori ginecomstie.

c) *Sindromul Reifenstein* : Asociere de hipospadias, masculinizare pubertală deficitară, testicule mici uneori criptorhide, inconstant ginecomastie, uneori caracter familial.

d) *Pseudohermafroditismele masculine comune* fig. 47 cuprinde un grup foarte variat de forme de intersexualitate : — Intersexualitate prin lipsa de masculinizare exclusivă a organelor interne (sindromul Royer) ; cariotip XY, testicule disgenetice, organe genitale interne feminine sau intersexuate, organe genitale externe masculine ; — intersexualitate prin lipsa de masculinizare exclusivă a organelor genitale externe ; — intersexualitate a organelor genitale interne și externe ; — intersexualitate pubertală,

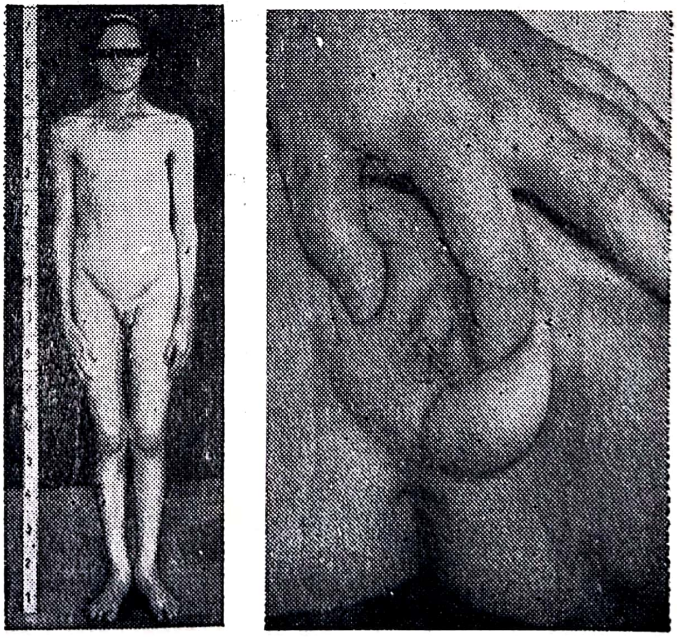


Fig. 47. Pseudohermafroditism masculin (Colecția B. Ionescu).

Scanned with OKEN Scanner

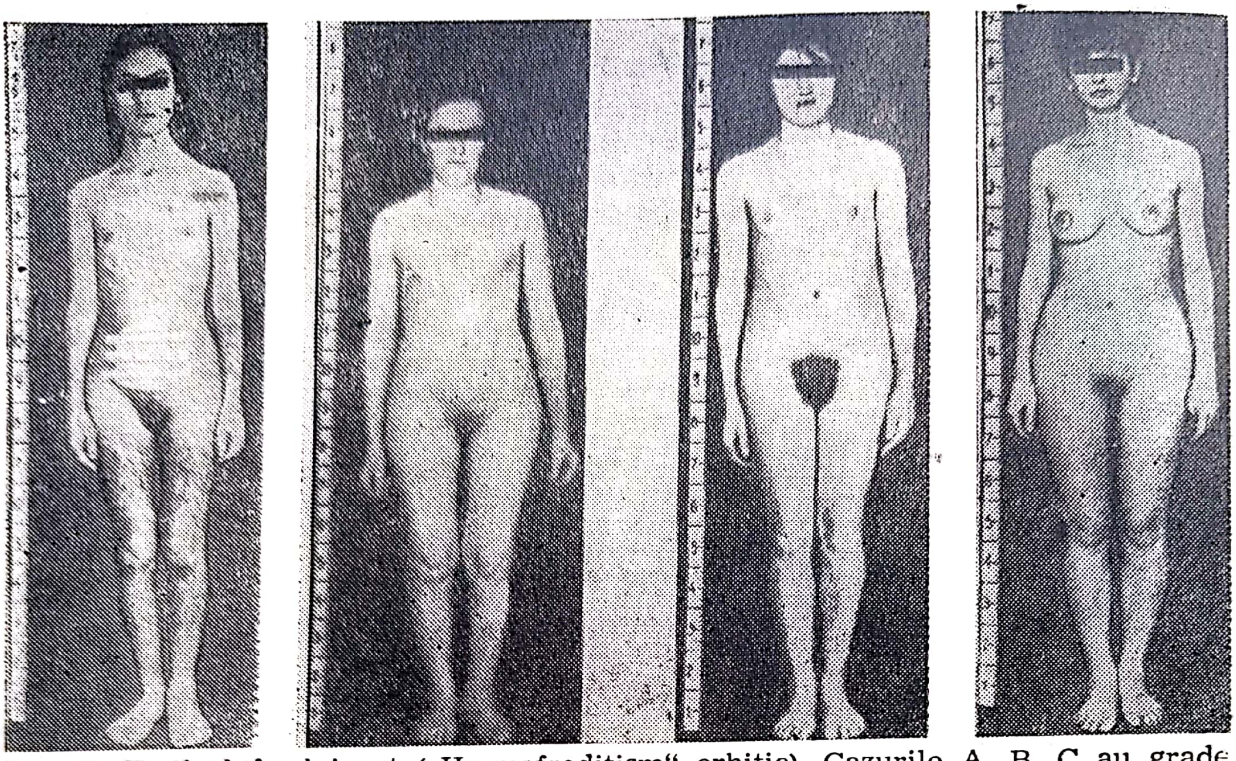


Fig. 48. Testicul feminizant („Hermafroditism" orhitic). Cazurile A, B, C au grade diferite de feminizare (Colecția B. Ionescu).

de exemplu ginecomastie. În toate aceste cazuri testiculele sînt prezente, sînt disgenetice, uneori criptorhide și au afectat unul sau mai multe din principiile masculinizante.

e) *„Hermafroditismul" orhitic* fig. 48 A. B. C. Cariotip 46,XY. Gonadele sînt testicule disgenetice situate în abdomen, canal inguinal sau labii fig. 49 A, B. Ele secretă simultan testosteronă și estrogeni în cantități

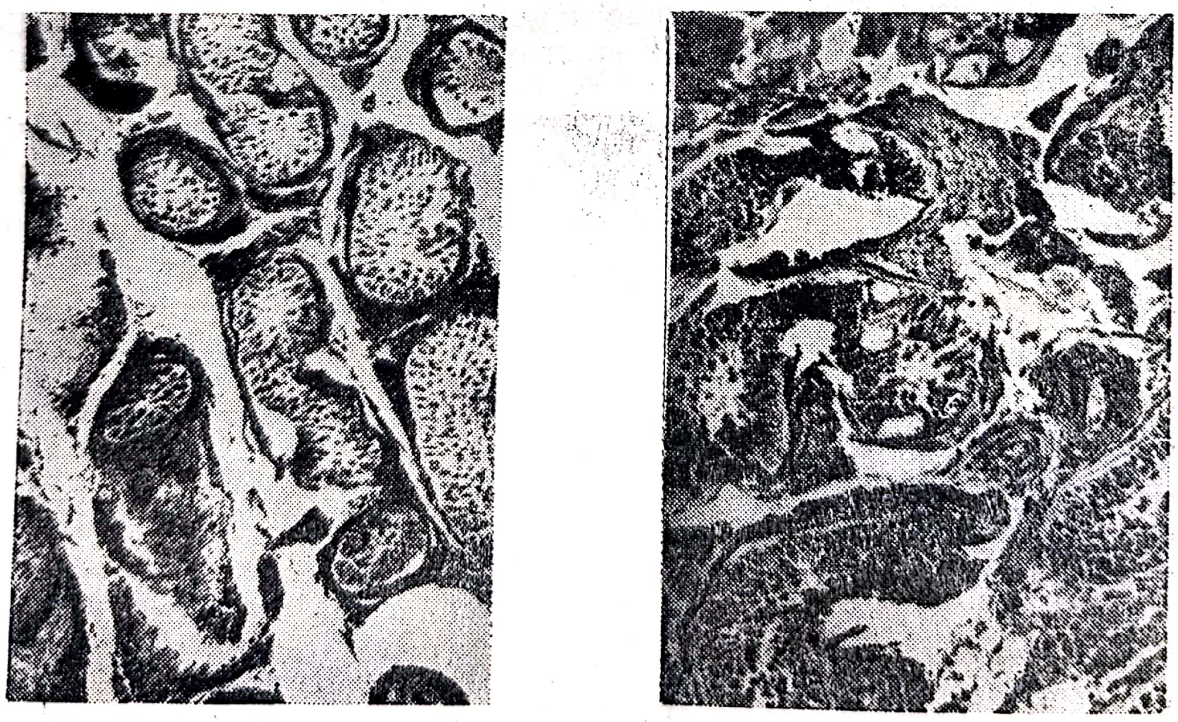


Fig. 49. A, B. Structura orhitică a gonadei în testicolul feminizant (Colecția B. Ionescu).

Scanned with OKEN Scanner

apreciabile. Totodată există şi o receptivitate modificată faţă de unul sau ambii hormoni sexualizanţi. Prezenţa hormonilor sexoizi de sex diferit şi modificările de receptivitate induc clinic următoarele forme: — Cu feminizare parţială (sindrom Morris) (Receptivitate exclusivă dar parţială post estrogenică). Organele genitale interne se prezintă, cel mai des, de tip feminin dar cu absenţa colului uterin ; uneori doar cu vestigii feminine, alteori cu vestigii masculine sau complet absente. Organele genitale externe feminine dar cu vagin scurt. La pubertate se dezvoltă sînii. Pilozitatea pubo-axilară absentă sau foarte săracă. Fenotipul feminin dar cu note de eunucoidism ; — Cu androgenizare parţială (Receptivitate exclusivă dar parţială pentru androgeni). Organe genitale externe feminine dar cu hipertrofie clitoridiană şi uneori labii cu pliaţie scrotală. La pubertate se dezvoltă pilozitate facio-tronculară de tip masculin mai mult sau mai puţin bine reprezentată. Voce groasă, bazin îngust ; — Cu ambosexualizare pubertală (Receptivitate parţială pentru estrogeni şi androgeni). Coexistenţa unor fenomene de masculinizare activă (hipertrofie clitoridiană, virilism pilar) dar şi de feminizare activă (sîni); — cu asexualizare pubertală (Areceptivitate pentru ambii hormoni sexualizanţi). Organe genitale externe feminine dar infantile (diferenţiate spontan), absenţa caracterelor sexuale pubertale.

În toate formele clinice ale hermafroditismului orhitic sexul neurocomportamental este feminin.

f) *Sindromul Klinefelter* (fig. 50). Cariotip 47,XXY sau mozaicism cu linii XXY. Testicule disgenetice cu leziuni de sclero-hialinizare tubară, afectare în grade variate a celularităţii tubare şi aspect pseudoadematos sau sărac a ţesutului leydigian. Testiculele mici situate în burse normal dezvoltate sau sub-dezvoltate. Penisul de dimensiuni normale sau subnormale. Pubertate masculină dar carenţată şi frecvent ginecomastie.

g) *Disgonozomiile* sînt tulburări disgenetice limitate exclusiv la epiteliul germinativ. Produc blocări ale spermatogenezei la diferite nivele. Se manifestă clinic exclusiv prin sterilitate cu azoospermie sau oligospermie cu tanato sau teratospermie.

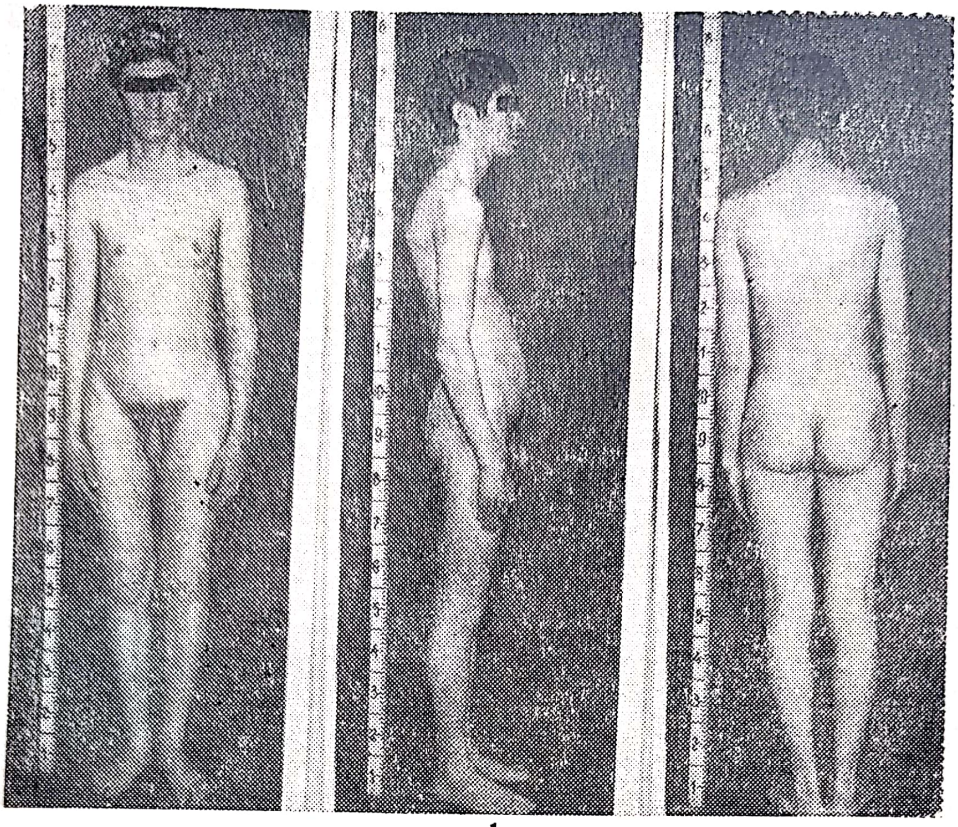
- *Anorhidia tardivă.* Formă particulară de disgenezie orhitică în care testiculele s-au structuralizat, o perioadă de timp au persistat şi au funcţionat, apoi au dispărut. Clinic se pot realiza forme diferite în raport cu momentul dispariţiei gonadei : pînă la dispariţia ei procesul de sexualizare se desfăşoară normal, apoi se anulează etapele care-i urmează.

Dispariţia gonadei în timpul sexualizării embrio-fetale determină variate forme de intersexualitate. În majoritatea cazurilor cunoscute, dispariţia gonadei se situează însă după parcurgerea etapei embrio-fetale. În consecinţă, organele genitale interne şi externe sînt masculine, bursele conţin canal diferent fără testicule şi, firește, sexualizarea hormonală pubertală nu are loc.

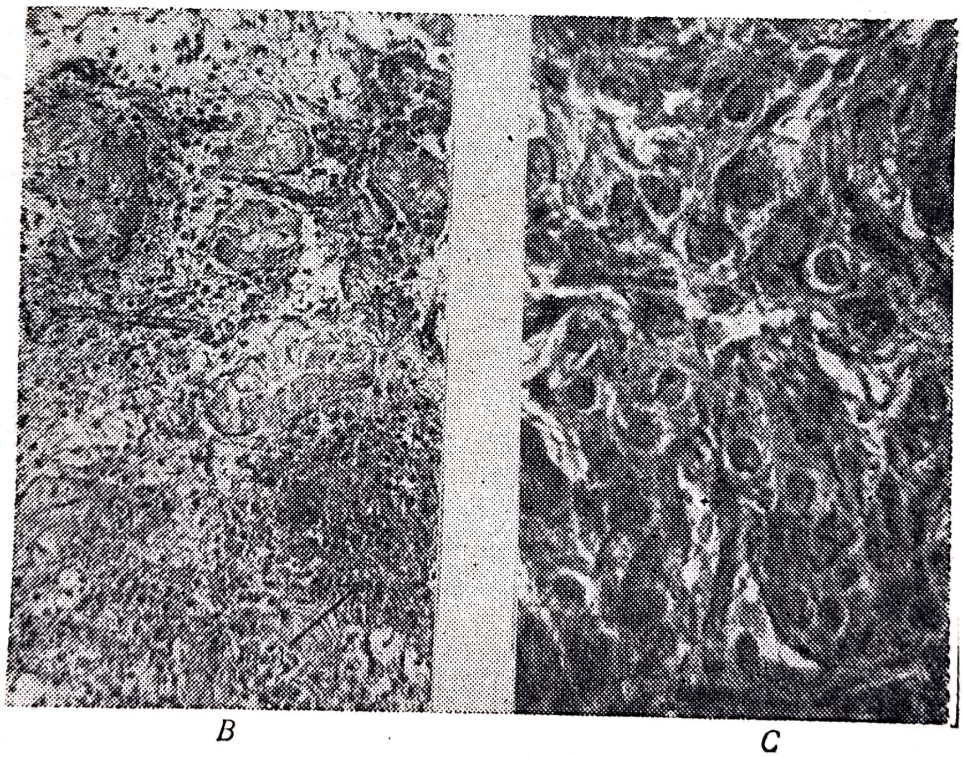
În locul testiculelor se găseşte o bandă sau grămadă de ţesut care histologic se dovedeşte a fi lipsit de tubi seminiferi, elementul structural caracteristic testicului. Cauza dispariţiei tardive a testiculului nu este cunoscută. Se pot incrimina fie apariţia unor autoanticorpi antiorhitici, fie încetarea, blocarea informaţiei orhistructurale a gonozomului Y.

Tratamentul disgeneziilor orhitice. Sindromul androgen carenţial se remediază prin tratament substitutiv cu testosteronă. Gonadele ectopice

Scanned with OKEN Scanner



A



B C

Fig. 50. Sindrom Klinefelter. A. Morfotipul unui bolnav cu sindrom Klinefelter. B. Tubi seminiferi hialinizați. (↗) Aspect pseudoadenomatos al țesutului interstițial. C. Celule de aspect leydigian (Colecția B. Ionescu).

Scanned with OKEN Scanner

se încearcă a fi coborîte chirurgical sau se extirpă (gonada masculină disgenetică prezintă pericolul de malignizare). Intersexualitatea organelor genitale se corijează prin chirurgie plastică.

D. **Disgeneziile ambogonadale**

Hermafroditismul adevărat. Formă caracterizată prin prezența simultană în economia aceluiași organism a gonadelor de sex opus (testicul și ovar). Ambele gonade sînt însă disgenetice : insuficiente din punct de vedere hormonal și incapabile să elaboreze gameți maturi.

Modul în care se combină cele două gonade și pozițiile lor sînt variate. Ele pot forma un organ comun, ovotestis, sau pot fi separate. Prin poziția lor pot determina următoarele forme :

— hermafroditism altern : ovar de o parte, controlateral testicul ;

— hermafroditism bilateral : ovotestis sau ovar și testicul de fiecare parte ;

— hermafroditism unilateral : ovotestis sau ovar și testicul de o parte, controlateral ovar, testicul sau absența gonadei.

Organele genitale interne sînt intersexuate, în raport cu tipul gonadei : de partea ovarului sau a gonadei absente sînt feminine ; de partea ovotestisului sau de partea cu testicul și ovar sau de partea cu testicul în exclusivitate sînt intersexuate.

Organele genitale externe sînt deasemenea intersexuate, cu grade de intensități variate de la forme cu dezvoltare masculină și feminină, la forme apropiate de tipul masculin sau de cel feminin. La pubertate se dezvoltă atît fenomene de masculinizare activă (virilism pilar, voce groasă) cît și fenomene de feminizare activă (sîni).

Tratament : alegerea sexului în conformitate cu dorințele bolnavului sau, cînd aceasta este posibil, în raport cu posibilitățile de chirurgie plastică care asigură cel mai bun rezultat.

Gonadele se extirpă și se va face tratament hormonal substitutiv în consens cu sexul ales.

3. Patologia pubertății

Pubertatea precoce

Apariția maturizării sexuale înainte de 9 ani la fete și înainte de 10 ani la băieți este considerată pubertate precoce. Privind incidența de sex, pubertatea precoce este mult mai frecventă la fete decît la băieți.

Din punct de vedere etiopatogenic există următoarele forme clinice de pubertate precoce.

a. *Pubertatea precoce idiopatică* are un caracter familial. Este mai frecventă la fete decît la băieți în raport de 4/1. Cercetări minuțioase nu pot evidenția nici o cauză neurogenă sau endocrină în această formă clinică. În aceeași familie, forma idiopatică se întîlnește la același sex. O altă caracteristică este apariția ei foarte de timpuriu, în unele cazuri chiar de la naștere.

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltarea sexuală urmează tipul normal ; la fete cu cicluri menstruale ovulatorii și posibilități concepționale, iar la băieți spermatogeneza este completă cu posibilități fecundante. Pe o statistică a lui Wilkins pe 310 fete cu pubertate precoce s-a constatat 70 de sarcini survenite înainte de 14 ani, din care 18 au survenit între 5—10 ani. Ovarele mari sînt frecvent depistate prin tact rectal, la fetele cu pubertate precoce idiopatică.

Apropiate de acest tip de pubertate precoce idiopatică sînt următoarele forme de pubertate precoce :

— *Pubertatea precoce hipergonadotropă descrisă de C. I. Parhon* care este asociată cu nanism.

— *Pubertatea precoce în sindromul Silver.*

— *Pubertatea precoce din unele hipotiroidii.*

b. *Pubertatea-precoce de origină neurogenă (prin leziuni intracraniene)*

Acest tip de pubertate precoce poate fi determinat de multiple leziuni intracraniene : — de unele tumori cerebrale localizate în tuberculii mamilari, cvadrigemeni, regiunea posterioară hipotalamică sau în tubereinereum; — de hidrocefalia congenitală cronică, teratom al celui de-al 3-lea ventricul, anevrism al arterei bazilare, angiame de tubercinereum (hamartroame), defecte congenitale ale hipotalamusului, encefalite și meningoencefalite ; — de unele tumori distructive ale epifizei (glioame, ependioame, chisturi).

În pubertatea precoce neurogenă sînt indicate : examenul neurologic clinic, examenul oftalmologic, pneumoencefalografie, ventriculografie, arterigrafie cerebrală.

Frecvența pubertății precoce (prin leziuni intracraniene) este în raport de 1/1—2/1, la băieți/fete.

Caracteristicile principale ale celor două tipuri de pubertate precoce idiopatică și neurogenă sînt următoarele : — sînt pubertăți precoce adevărate adică maturizarea sexuală se însoțește de gametogeneză (ovule pentru ovar și spermatozoizi pentru testiculi) deci cu posibilități fecundante la băiat și posibilități concepționale la fată (cu mențiunea că în cele neurogene cazurile de sarcină sînt rarități).

— subiecții prezintă o dezvoltare clinică genitală armonioasă a testiculelor și penisului, iar tractul genital feminin este dezvoltat ca într-o pubertate normală.

— gonadotrofinele urinare sînt frecvent decelabile în urină prin metode biologice înainte de 9 ani la fete și înainte de 10 ani la băieți. Donovan susține că absența gonadotrofinelor urinare prin metoda biologică nu infirmă diagnosticul pozitiv de pubertate precoce idiopatică sau neurogenă.

— hormonii sexuali în plasmă și urină sînt la un titru crescut ca la adolescentul normal.

— Sekel susține că dezvoltarea dentară, mintală și psihosexuală a acestor subiecți, prezintă un ritm mai încetinit în raport cu maturarea lor sexuală. — Ritmul creșterii staturale și al maturizării scheletale, prezintă un avans net într-o primă etapă, după care ulterior, acesta diminuă. Dealtfel aceasta este o caracteristică și a altor forme clinice de pubertate precoce.

Pubertatea precoce din sindromul de displazie osoasă Albright.

Mc. Cane și Brach iar mai tîrziu Albright (1937) au descris un sindrom caracterizat prin : pubertate precoce, arii de hiperpigmentare cutanată și zone de rarefacții osoase pseudochistice în oasele lungi. La autopsia unei

Scanned with OKEN Scanner

bolnave care prezenta acest sindrom s-a găsit că hipofiza prezenta o hiperplazie bazofilă cu microadenoame, iar ovarele erau mature și chistice. Pubertatea precoce a mai fost întîlnită și în unele hepatoblastoame.

Pseudopubertatea precoce

Maturizarea sexuală în absența gametogenezei definește pseudopubertatea precoce. Aceasta are următoarele forme clinice etiopatogenice :

a. *Pseudopubertatea precoce de origină gonadică*

La băiat este determinată de adenoame secretante ale țesutului Leyg, care de obicei sînt unilaterale și de mărime variabilă, testicului contralateral fiind întotdeauna infantil. Pseudopubertatea precoce mai poate fi datorită unor teratoame testiculare sau presacrate.

La fată, pseudopubertatea precoce poate fi datorită următoarelor tumori ovariene : ale granuloasei, teratomul de ovar, coriepiteliomul de ovar, luteomul sau tecomul de ovar. De obicei tumora este unilaterală și se palpează abdominal și prin tact rectal, celălalt ovar rămînînd în stadiul infantil. În toate cazurile publicate, s-a citat apariția hemoragiei uterine menstruale ; numai în două cazuri, aceasta a apărut pentru prima oară după exereza tumorii ca o menstră de privațiune estrogenică. Mai puțin de jumătate din cazuri prezentau cicluri menstruale regulate, anovulatorii.

b. *Pseudopubertatea precoce de origine corticosuprarenală*

Este mai frecventă la băieți și poate fi datorată hiperplaziei corticosuprarenale congenitale, iar postnatal prin tumori androgenice corticosuprarenale. Fetele cu hiperplazie suprarenală congenitală dezvoltă un pseudohermafroditism feminin. Băieții cu sindrom adrenogenital congenital sau dobîndit fac o pubertate precoce incompletă, izosexuală, în care testicului sînt hipotrofici în raport cu dezvoltarea marcată a penisului.

c. *Sexualizarea precoce iatrogenă.* Reprezintă tot o sexualizare incompletă, care poate fi determinată de administrarea cronică de gonadotrofine corionice, de hormoni sexuali naturali, de androgeni anabolizanți în doze mari sau de medicamente cu conținut estrogenic.

Diagnosticul pozitiv al pubertății precoce și al formei etiopatogenice se bazează pe semnele clinice amintite la fiecare formă clinică, pe anamneză, pe examenele de laborator specifice cît și pe dozările hormonale statice și dinamice.

Diagnosticul diferențial al unei pubertăți precoce se face cu adrenarha precoce și telarha precoce, care nu se însoțesc de semne de maturizare sexuală.

De asemenea cu ajutorul anamnezei se va elimina o sexualizare de natură iatrogenă.

Comportamentul psihosexual la subiecții cu pubertate precoce este în concordanță cu vîrsta cronologică și nu ține pasul cu dezvoltarea sexuală precoce.

Tratamentul pubertății precoce are două obiective : frînarea sau chiar retrocedarea vizibilă a simptomelor de pubertate precoce cu împiedicarea venirii sau sistarea menstruațiilor și îmbunătățirea prognozei creșterii. Tratamentul este în funcție de forma clinică etiopatogenică a pubertății precoce.

Scanned with OKEN Scanner

În forma de pubertate precoce idiopatică se recomandă clormadinon acetat (5—10 mg/zi à la long), dar cele mai bune rezultate s-au obținut pînă acum cu 6 α metyl — 17α OH progesteron acetat, (MPA) (medroxiprogesteron acetat) în doză de 10—40 mg/zi per os (preparatul Farlutal) sau Depoprovera în administrare intramusculară, în doză de 100—200 mg la 2 săptămîni. După experiența de pînă acum, se consideră că tratamentul cu MPA este justificat ca fiind eficace la fetele cu pubertate precoce sub 9 ani și la băieții cu pubertate precoce idiopatică sub 10 ani, dacă vîrsta lor osoasă nu este mai mare de 11 ani la fete și de 13 ani la băieți. Din păcate MPA, administrat prelungit diminuă spermatogeneza.

Un alt medicament care se recomandă în pubertatea precoce idiopatică la băieți și în cea heterosexuală la fete este Cyproteronacetatul, care este un gestagen cu acțiune intensă antiandrogenică tisulară.

La om, Cyproteronacetatul exercită o acțiune antiandrogenică printr-o acțiune competitivă inhibitorie a androgenilor la nivel tisular a organelor țintă ; în plus, inhibă și secreția de gonadotropi, LH și FSH, diminuă libidoul și maturația spermatogenezei. Este indicat în pubertatea precoce idiopatică la băiat, și în pubertatea precoce heterosexuală la fete, în hirsutism și în hipersexualitatea delicvenților sexuali.

În pubertatea precoce neurogenă, pînă la descoperirea și eventual operația tumorii care dă pubertatea precoce, se recomandă tratament medical ca și în pubertatea precoce idiopatică. În pseudopubertatea precoce prin tumori gonadice și corticosuprarenale este indicată exereza tumorilor, iar în pseudopubertatea precoce prin hiperplazie suprarenală congenitală este eficace corticoterapia instituită la timp și de durată, în doză minimă eficientă (în funcție de eliminarea de 17 kst).

Pubertatea întîrziată

Definirea unei pubertăți tardive se face ținînd seama de lipsa apariției primelor semne clinice ale debutului pubertar : creșterea de volum a testiculelor la băieți pînă la finele vîrstei de 15 ani, și lipsa începutului de dezvoltare a glandelor mamare (a mameloanelor) la fete, pînă la finele vîrstei de 14 ani. De asemeni ne ghidăm după apariția osului sesamoid al adductorului policelui, adică a vîrstei osoase pubertare în absența oricăror semne clinice de debut al pubertății.

Pubertatea tardivă este mai frecventă și mai evidentă la băieți decît la fete.

Din punct de vedere clinic, există două forme de pubertate tardivă : familială și prin întîrzierea maturizării generale.

În pubertatea tardivă familială anamneza bolnavului ne relevă că unul din părinți sau bunici a prezentat o întîrziere pubertară. Această formă este mai frecventă la băieți. Subiecții au proporțiile corporale armonios dezvoltate iar vîrsta lor osoasă este aproape egală cu cea staturală. La ei se va dezvolta o pubertate normală în mod spontan, dar la vîrsta de 18—20 ani. Laron atribuie pubertatea tardivă familială unei secreții insuficiente de gonadotrofin releasing-factors (GRF). La acești subiecți, gonadotrofinele urinare sînt absente sau detectabile la valori scăzute.

Scanned with OKEN Scanner

Pubertatea tardivă prin întîrzierea maturizării generale se datorește mai multor cauze :

— deficitul cronic de aport proteic și energetic din stările de subalimentație globală, malnutriție, tulburări de absorbție intestinală.

— cardiopatiile congenitale cianogene și necianogene dacă există și hipertensiune pulmonară.

— bolile cronice ca diabetul zaharat juvenil, TBC-ul, nefropatia cronică encefalopatiile, anemia hemolitică etc.

După Franchimont, stimularea prin clomifen și prin relleasing-hormon LH (RH-LH) a permis autorului să diferențieze două categorii de pubertate tardivă : a) o întîrziere pubertară la subiecții care răspund pozitiv la aceste teste ; b) o întîrziere pubertară la subiecții care nu răspund deloc la clomifen și au un răspuns slab la RH-LH.

Subiecții din prima categorie răspund la stimularea cu clomifen printr-o creștere netă a LH-ului seric și o creștere moderată a FSH-ului seric, iar după injecția de RH-LH se produce o creștere a LH-ului de 8—10 ori mai mare față de concentrația de bază și o creștere ușoară a FSH-ului. Subiecții care se comportă astfel la aceste teste de stimulare prezintă o pubertate tardivă de origine hipotalamo-hipofizară și de obicei își vor face pubertatea normală în mod spontan în următorii doi ani. Deci pozitivitatea răspunsului la aceste teste reprezintă un prognostic favorabil, în acest tip de pubertate întîrziată.

La subiecții din a doua categorie de pubertate tardivă de origine hipofizară care nu răspund la stimularea cu clomifen și care prezintă un răspuns slab la stimularea cu RH-LH, se poate incrimina o deficiență izolată hipofizară fie în sinteza gonadotropilor, fie în eliberarea lor. Prognosticul în această categorie de pubertate tardivă prin deficit de gonadotropi hipofizari, este rezervat.

Înainte de a eticheta o insuficientă dezvoltare sexuală ca pubertate tardivă, se impune un diagnostic diferențial al acesteia cu infantilismul genital (absența pubertății).

4. Climacterium. Tulburări ale menopauzei și andropauzei

Climacteriul desemnează o epată în ontogeneză și un sindrom, dacă se însoțește de modificări trofice, metabolice și funcționale cu expresie clinică. Confuzia acestor două modalități a creat dificultăți în nosografie, în biologia și interpretarea fenomenelor caracteristicii acestei etape în existența omului. Cîmpul de variație poate fi apreciat la maximum 10 ani : între 45—55 ani la femei și 50—60 la bărbat.

Climacteriul este un proces lent în care se desfășoară într-o succesiune determinată fenomenele biologice ce îl caracterizează : scăderea treptată pînă la dispariție a funcționalității gonadelor, involuția tractului genital și începutul regresiunii caracterelor sexuale secundare, inițierea restructurării modelului neuro-psihic vegetativ, metabolic și funcțional al perioadei adulte. Inițierea acestor transformări multiple marchează începutul

Scanned with OKEN Scanner

climecteriului, iar finalizarea lor începutul primei etape a perioadei de senescență*.

Patologia climacteriului apare în contradicție cu clasarea lui ca o etapă ontogenetică. Observația clinică ne arată că în această etapă la 15—20% din femei și 5—10% din bărbați apar tulburări caracteristice, unanim recunoscute ca fiind datorite menopauzei, dar mai rar diagnosticate în legătură patogenică cu andropauza.

Sindromul climacteric este caracterizat printr-un complex de tulburări endorcine, vegetative, metabolice, neuro-psihice și viscerale.

a) Disfuncția și în final insuficiența gonadică ocupă primul loc în complexul endorcinopatic la femeie. Ciclul utero-ovarian începe prin a fi neregulat, cu o durată și flux redus menstrual, în rare cazuri devine prelungit și hemoragic. În cele din urmă se instalează amenoreea și prin aceasta etapa de stare a menopauzei. În ovar nu se mai produce ovulația și nu se mai formează corpul galben. Apare deci o insuficiență progesteronică, cu dispariția complexului pregnandiol din urină, un exces relativ estrogenic într-o primă fază și un deficit în faza tardivă (B. Zondek). În etapa hipoestrogenică apare și excesul de foliculostimulină hipofizară (FSH).

La bărbați apar fenomene asemănătoare în testicul : scade spermatogeneza și ejaculatul, crește numărul de spermatozoizi anormal conformați, secreția de testosteron și de 17 CS în urină scade moderat, crește de asemenea eliminarea urinară de FSH. Hipotonia gonadică evoluează mai lent și este comparativ mult mai puțin accentuată.

b) Vegetoza de menopauză este dintre cele mai caracteristice pentru climacteriu. Hipertonia centrelor vaso-motorii se manifestă printr-o criză vegetativă caracterizată prin frisoane urmate de un val de căldură generalizat, transpirații profuze, tachicardie, creșterea tensiunii arteriale și o stare de „rău vegetativ". Criza vasomotorie se repetă de 5—14 ori în 24 ore, generînd o stare maladivă și o dezadaptare socială.

c) Tulburările endocrino-metabolice sînt variabile după status-ul endocrin preclimacteriu și constituțional. Pot apărea în climacteriu mai frecvent la menopauză : hipo și hipertiroidismul, hipercorticismul, hipertonia somatotropă, hiperandrogenia care inițiază hipertrichoza viriloidă, hipopancreatismul insular ș.a. Disfuncțiile endocrine pot genera boli glandulare majore ca tirotoxicoza exoftalmică, hipertiroidismul benign, boala Cushing, mixedemul ș.a.

Patologia cea mai frecventă metabolică și degenerativă este reprezentată de obezitate cu și fără hipertensiune, diabetul zaharat care apare cu o frecvență de aproape 50% din cazuri între 45—55 ani (Joslin), artropatiile degenerative, primele manifestări ale etapei biochimice sau leziunale ale atero și arterioscleroze. Creșterea lipidelor totale, a lipo-proteinelor, colesterolului și acidului uric și glucozei în sînge sînt caracteristice din acest punct de vedere.

---

* Senescența cuprinde trei etape : de la 60—75 ani etapă vîrstnică ; 75—90 de bătrînețe și de la 90 ani de longevitate. Etapizare adoptată la Congresul Internațional de Gerontologie de la Kiev.

Scanned with OKEN Scanner

d) Tulburările neuro-psihice sînt insidioase, cligosimpatice şi rareori predominente în tabloul clinic. Apar discrete tulburări de memorie, de concentraţie şi atenţie, se instalează episodic sau în permanenţă stări melancolice, se amplifică depresiv evenimentele comune ale existenţei, iritabilitatea, nervozitatea şi complexele de inferioritate-superioritate generează modificări în comportamentul familial şi social.

În rare cazuri se potenţează fondul constituţional premorbid psihipatic schizoid, ciclotimic sau paranoid şi apar psihozele reactive corespunzătoare.

e) Patologia viscerală este extrem de variabilă. De cele mai multe ori se acutizează suferinţe cronice sau visceropatii minore tolerate în perioada de maturitate : diskinezii şi litiaze biliare, gastro şi enteropatii, pielonefrite şi litiază renală. În alte cazuri apar visceropatii în premieră necunoscute în trecutul morbid al bolnavului.

Tratamentul curativo-profilactic al climacteriului trebuie să fie adecvat situaţiei clinice individuale şi patogeniei sindromului. Profilaxia atît cît este posibilă urmăreşte apariţia cît mai tardivă a climacteriului, o mai redusă ca număr şi intensitate a fenomenelor prin combatere curativo-profilactică în perioadele precedente a bolilor endocrine, a bolilor cronice, condiţiuni mai favorabile de viaţă profesionale.

În tratamentul menopauzei şi andropauzei se face psihoterapia şi de asistenţă morală a pacienţilor ; vom combate tulburările vegetative, insomnia, iritabilitatea şi stările depresive cu doze mici de sedative, tranchilizante, hipnotice şi echilibrante vegetative, printre care primul loc îl ocupă barbituricile (2—5 ctg.), sărurile de calciu îndeosebi lactatul şi bromatul (2 gr. pe zi în medie), serpasilul 25—50 mgr., meprobamatul ş.a.

Hormonoterapia va fi diferenţiată la cele două sexe : extracte totale de ovar, estrogeni în tablete sau în resorbţie lentă, combinaţii de estrogeni cu testosteron sau progesteron (estrotest sau testolutan etc.).

La bărbaţi se recomandă androgeni metilaţi pe cale bucală în diferite combinaţii şi îndeosebi testosteronul enantat în resorbţie lentă (100 mg. la 30 zile).

Progestativele de sinteză izolate sau în combinaţie cu estrogeni pot fi utilizate cu succes în terapia pe cale bucală în climacterium la ambele sexe.

Se recomandă o alimentaţie sobră lipsită de excitanţi (cafea, alcool, cacao ş.a.), cultură fizică şi sport, evitarea surmenajului şi a stărilor conflictuale.

Bibliografie

1. Franchimont P. et coll. în „L'Adolescence". H. P. Klotz (editor) — *Expantion Scientifique* Francaise Paris 1972.
2. St. M. Milcu, Aneta Danila Muster, — *Endocrinologie Ginecologică*, Ed. Academiei R.S.R., 1968.
3. Şt. M. Milcu, Maximilian C., Ionescu B., — *„Endocrinopatii genetice"* Ed. Academiei R.S.R., 1968.

Scanned with OKEN Scanner

4. Șt. M. Milcu, Maicanescu Magdalena, — *„Andrologie Clinică"* Ed. Academiei R.S.R., 1968.
5. Al M. D. Șerban, — *Inducerea ovulației*, Șt. Cercet. Endocrinol., 1970, 21, 3, 203.
6. Stoica T., — *Sexologie* — Editura Medicală, București 1975.
7. Vermeulev A., Stoica T., Verdonck L., *„The apparent free testosterone concentration"* an index of Androgenicity" — J. Clin. Endocr. Metab. mat. vol. 33 nr. 5, 1971.

Capitolul IX

PATOLOGIA OVARIANĂ

1. Morfofiziologie, fiziopatologie

Ovarele sînt situate în micul bazin, au o lungime de 4 cm, lățimea de 2 cm. Ovarul este format dintr-o zonă periferică — corticala — care cuprinde 1/2—2/3 din grosimea glandei — constituită dintr-o rețea conjunctivă vasculară, în ochiurile căreia se găsesc foliculi — și o zonă centrală — medulara — formată dintr-o stromă conjunctivo-vasculară, fibre elastice, fibre musculare, vase, nervi și rete ovarii. Unitatea histofuncțională este foliculul care după etapa lui funcțională poate fi primordial, matur sau atretic. La naștere, ovarul conține 100 000—300 000 foliculi primordiali, 350—400 ajung la maturație. În hil pot fi celule izolate de tip Leydig, de tip corticosuprarenal, țesut ectopic tiroidian, resturi de trofoblast, derm, celule care pot sta la originea unor tumori ovariene. *Citohormonogeneza :* Gonadele, corticosuprarenala și unitatea fetoplacentară formează hormonii steroizi pe aceeași cale generală de biosinteză. (Tabelul 7). S-a demonstrat că NADPH (TPNH) determină reacții de condensare care, în ultimă instanță, produc activarea a două molecule de carbon și acetil-coenzimei A. Prin ciclizare și eliminare a trei asemenea grupe metil se formează colesterolul. Acest proces se petrece în ficat și multe alte țesuturi, în afară de glandele formatoare de steroizi. Alterarea inițială a moleculei de colesterol determină clivajul lanțului cu producere de Δ —5 pregnenolon și acid izocoproic. Pregnenolonul pare să fie substratul comun tuturor hormonilor steroizi. Conversiunea pregnenolonei necesită Δ —5 —3 B —hidroxisteroid dehidrogenază care oxidează grupul hidroxil în poziția 3 și o izomerază care modifică dubla legătură din Δ —5 în Δ —4, cu producere de progesteron. Căile majore de sinteză a androgenilor, fig. 51, sînt : 1) pregnenolon → progesteron → → 17 α hidroxiprogesteron → androstenedion sau 2) pregnenolon → 17 α hidroxipregnenolon → dehidroepiandrosteron → androstenedion. Estrogenii provin din androgeni, conversiune care se realizează probabil prin intermediul Δ— 4-androstenedion 19-hidroxilat și aromatizarea inelului A

Scanned with OKEN Scanner

cu formare de estronă și estradiol (Fig. 51). Transformarea testosteronului în estrogeni se realizează probabil în același mod. Hormonii steroizi circulă legați de proteinele plasmatice — estroproteine. Ficatul reprezintă un reglator al echilibrului estrogenic prin mecanisme care duc la distrugerea și inactivarea lor, prin sulfo și glicuronoconjugare la nivelul hepatocitului, cît și prin circuitul enterohepatic.

Estrogenii naturali (Fig. 52) cei mai importanți sînt : estradiol — 17 β, estrona și estriolul. Estrogenii sintetici au structuri variate (Fig. 53). Sursele cele mai importante de estrogeni sînt ovarul, corticosuprarenala, celulele testiculare Leydig și unitatea feto-placentară. Estrogenii induc feminizarea, dispoziția ginoidă a țesutului adipos, dezvoltarea glandelor mamare, maturarea tractului genital, acționează asupra caracterelor sexuale secundare ; crește retenția apei și electroliților, proteinelor, nucleotizilor și a unor enzime la nivelul endometriului ; determină proliferarea endometriului și a miometriului uterin ; acționează asupra celulelor mucoasei vaginale și PH-ului vaginal. Estrogenii acționează la nivelul organelor țintă, sînt anabolizanți, hipoglicemianți, scad colesterolul seric și fracțiunea lipoproteică. În doze mici stimulează creșterea ; în doze mari — prin închiderea cartilagiilor de creștere — o inhibă ; intensifică legătura proteică a hormonilor tiroidieni și corticosuprarenali. *Gestagenele*. Progesteronul este cel mai bine cunoscut și cel mai important dintre steroizii cu activitate progestațională. Totuși, s-a demonstrat existența unor substanțe cu acti-

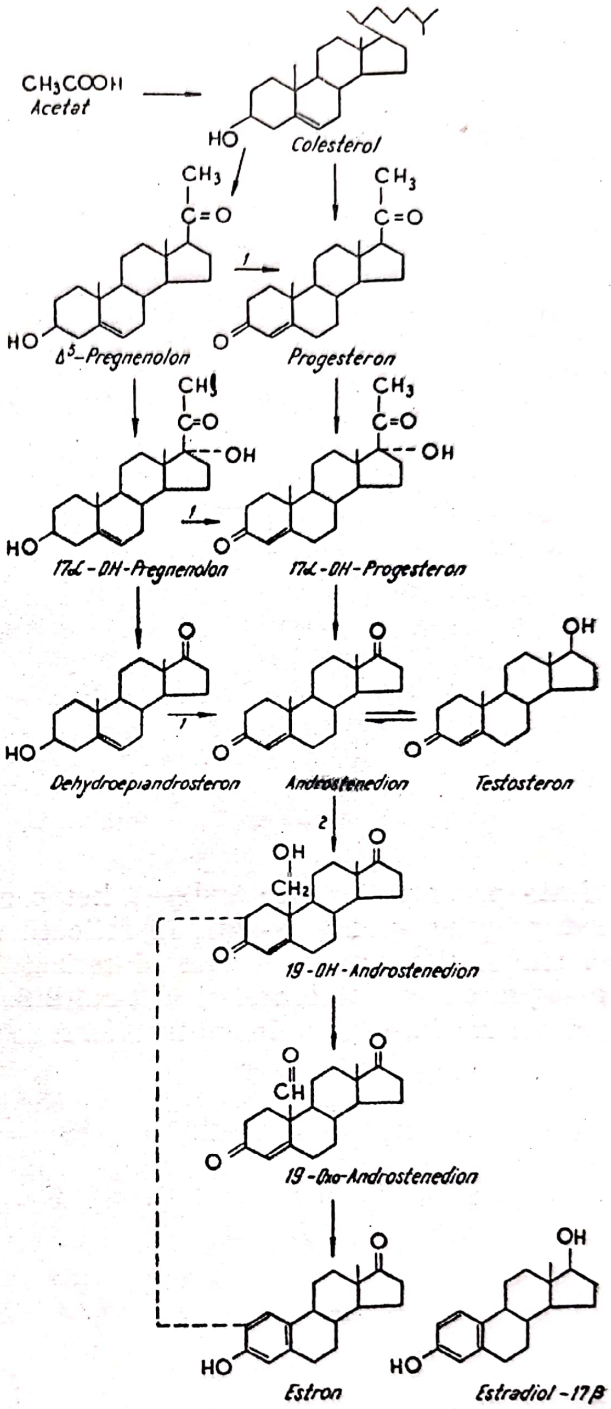


Fig. 51. Biosinteza hormonilor androgeni și estrogeni.

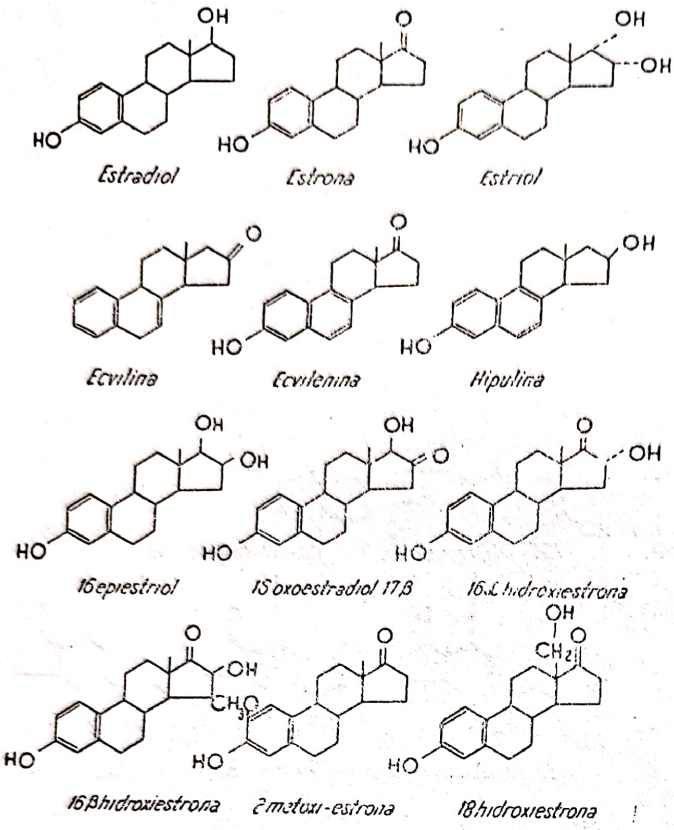


Fig. 52. Estrogenii naturali.

vitate progestațională : Δ^{-4} — 3 ketopregnen — 20 β —01 și Δ^{-4} — 3— ketopregnen — 20 α —01, în foliculii de Graaf, corpul galben, placentă și sînge. Progesteronul este sintetizat la nivelul corpului galben, corticosuprarenalei, placentei și testicululuí. Circulă legat de proteine. Ficatul are un rol important în metabolizarea lui ; (Fig. 54) se elimină în special

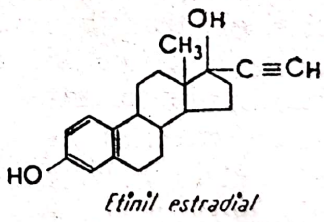
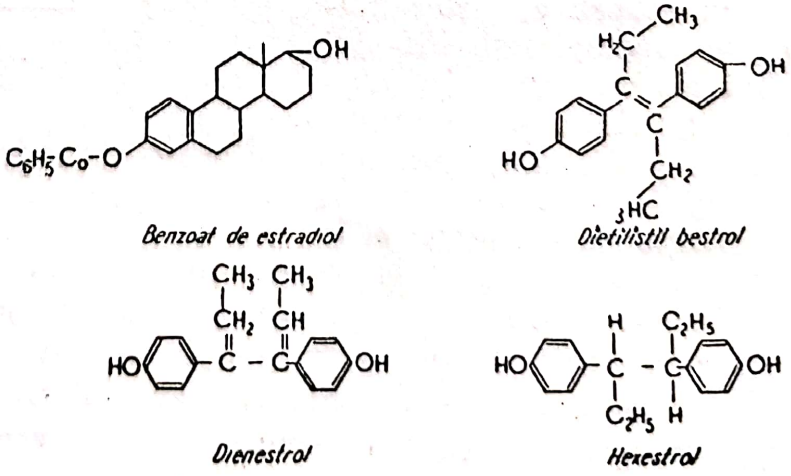


Fig. 53. Estrogeni sintetici.



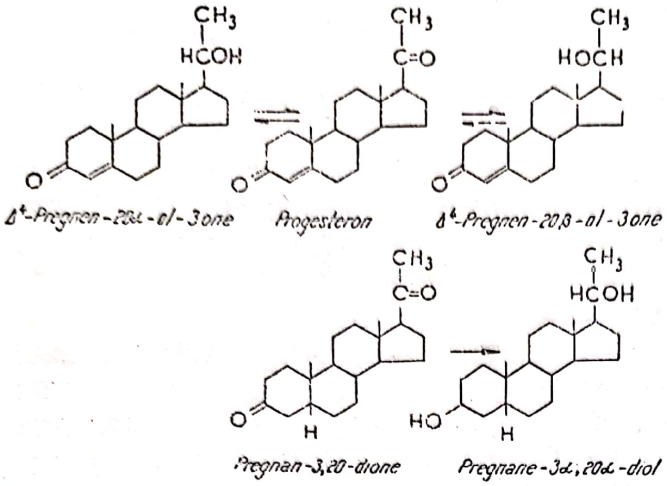


Fig. 54. Metabolismul progesteronului.

prin urină, metabolitul principal fiind pregnandiolul. Acțiunea cea mai bine cunoscută a progesteronei este la nivelul tractului genital, unde completează — în a doua jumătate a ciclului — acțiunea estrogenilor, transformă endometrul proliferativ în secretor, pregătindu-l pentru nidarea oului ; produce hiperplazia fibrelor musculare în miometru ; diminuă frecvența și amplitudinea contracțiilor uterine. Studii recente demonstrează efectul catabolizant proteic. *Relaxina* este un hormon polipeptidic. Apare în timpul sarcinii ; s-a pus în evidență în ovar, corp galben, uter și placentă. Produce relaxarea simfizei pubiene și creșterea flexibilității articulațiilor sacroiliace. *Androgenii.* Testosteronul este considerat principalul, dacă nu singurul androgen ; produs prin reducerea androstendionului. Funcția androstendionului neconvertit nu este cunoscută.

Reglarea neuroendocrină a ovarului. Activitatea ciclică a ovarului este datorită unui mecanism de reglare diencefalo-hipofizo-ovarian (feed-back) (fig. 3). La nivelul diencefalului este înscris programul sistemului emițător al comenzilor pentru transmiterea informațiilor care, pe cale neurohormonală (hipotalamus) prin releasingfactorii FSH și LH (fig. 9) și hormonală (hipofiză-ovar) prin gonadotropi, asigură transmiterea informației la receptorii celulari. Acest aparat complex este sensibil la variațiile mediului extern și intern prin dispozitivele receptoare și este capabil de a adapta metabolismul intermediar în stările de stress. Factorii patogenici pot acționa la oricare nivel al axului hipotalamic — hipofizo-ovarian inducînd dereglarea prin modificarea activității sistemelor de control.

2. Menstruația și ciclul ovarian

Menstruația este o scurgere sanguinolentă uterină, cu caracter fiziologic, cu ritmicitate seleniană, care apare la femeia normală, în afara sarcinii, de la pubertate pînă la menopauză.

Timpul scurs între două menstre — socotind din prima zi a unei menstre pînă la prima zi a viitoarei menstre — poartă numele de *ciclu menstrual.* Durata unui ciclu menstrual este de 28 de zile ; două zile în plus sau în minus nu constituie abateri patologice.

Scanned with OKEN Scanner

Durata menstrei este de 3—4 zile ; o zi în minus sau în plus se încadrează în normal.

Cantitatea de sînge pierdută într-o menstră este de circa 50 cc (±20). Sîngele menstrual este incoagulabil fiind lipsit de fibrinogen și trombogen.

Menstruația reprezintă ratarea unei fecundații ; întreg eșafodajul uterin pregătit în scopul nidării oului fecundat devine inutil ; endometrul funcțional se elimină, cel bazal rămîne, constituind elementul de remaniere a unei noi mucoase funcționale.

Remanierea mucoasei uterine în vederea nidației este rezultatul unui fenomen complex comandat de ovar care, la rîndul lui este subordonat funcțional cuplului hipotalamus-hipofiză gonadotropi. Menstruația, prin caracteristicile sale (ritmicitate, durată, cantitate) exteriorizează clinic și confirmă desfășurarea normală a complexului de factori care o determină.

Fenomenele care duc la apariția menstrei, în ordinea subordonării lor sînt (fig. 55) :

1) Secreția ritmică la nivel de hipotalamus a releasing-hormonilor de tip FRH (folicular-releasing-hormon) și LRH (luteal-releasing-hormon), care vor determina funcția gonadotropă hipofizară (s-a izolat deocamdată un releasing-hormon unic : LH/FSH-RH).

2) Secreția ritmică a gonadotrofinelor hipofizare de tip FSH (folicular-stimulent-hormon) și LH (luteinizant-hormon) care dezvoltă și activează secreția foliculului de Graaf și a corpului galben.

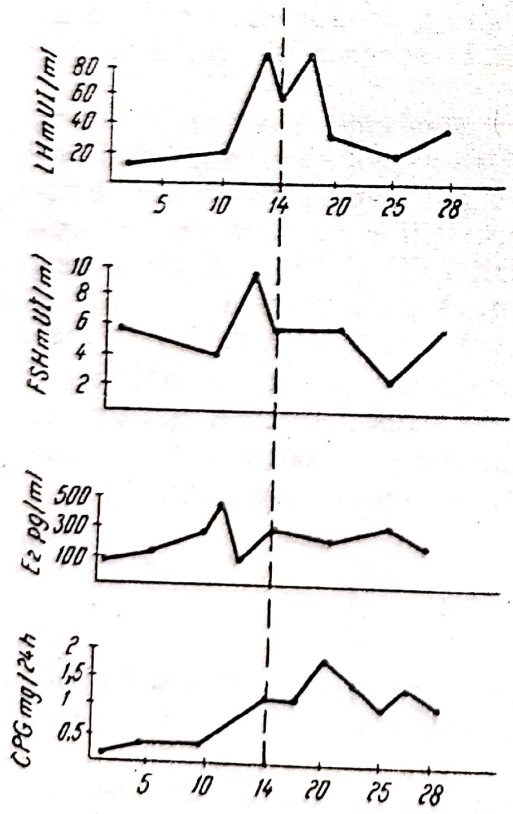


Fig. 55. Hormonologia ciclului ovarian. (după Franchimont, P ; 1971).

3) Ciclul foliculului ovarian. Sub acțiunea FSH, un folicul primordial devine evolutiv și se transformă treptat în folicul cavitar (de Graaf). Paralel cu dezvoltarea sa morfologică și sub acțiunea combinată a FSH și LH, foliculul, prin celulele tecalei, eliberează cantități progresiv crescute de estrogeni. În termen de 14 zile foliculul ajunge la deplina sa dezvoltare morfologică. La sfîrșitul acestei perioade cantitățile de estrogeni elaborate au în plasmă, valori maxime. Secreția gonadotrofinelor crește brusc și foliculul se sparge, eliberînd ovula.

Estrogenii scad. Sub acțiunea gonadotropilor, pe cicatricea foliculului, se formează un nou organ endocrin, corpul galben. Acesta secretă estrogeni și progesteronă. Valorile lor cresc progresiv atingînd maximum după alte 14 zile cînd, corpul galben este scos din funcțiune. Secreția de estrogeni și progesteronă se suspendă ; hipofiza se deblochează și un nou ciclu hipofizo-ovarian se reia.

Așadar, un ciclu hipofizo-ovarian complet se desfășoară pe o durată de 28 zile :

în primele 14 zile se maturează foliculul de Graaf și se secretă estrogenii (faza estrogenică a ciclului) ; în următoarele 14 zile evoluează corpul galben și se secretă estrogeni și progesteronă (faza estrogeno-progesteronică a ciclului). Cele două faze sînt despărțite prin ponta ovulară. De-a lungul unei perioade de 28 de zile estrogenii se secretă continuu dar cu valori diferite ; cresc progresiv pînă către a 14-a zi și apoi scad brusc pentru a crește din nou progresiv, atingînd valori maxime către a 28-a zi ; progesterona se secretă în principal în a 2-a jumătate a ciclului, valorile sale maxime fiind atinse din a 21-a în a 26-a zi a ciclului.

4) Ciclul endometrial. Sub acțiunea estrogenilor și a progesteronei mucoasa uterină suferă modificări care o pregătesc în vederea nidației.

În faza estrogenică : endometrul proliferează proporțional cu valorile estrogenilor astfel că de la o înălțime de 0,5 mm atinge către a 15-a zi o grosime de 3—4 mm ; glandele endometriale se dezvoltă, se alungesc și se ramifică ; arterele spiralate devin turgescente și se alungesc.

În faza estrogeno-progestativă fenomenele proliferative deși se continuă sînt de mai mică importanță. În schimb apare activitatea secretorie a glandelor endometriale. La sfîrșitul ciclului ovarian mucoasa uterină este proliferată, lubrefiată, congestivă și hidratată. Toate aceste fenomene sînt efectul estrogenilor și a progesteronului. În momentul în care secreția estrogeno-progesteronică se suspendă —la sfîrșitul ciclului — factorii care susțineau troficitatea mucoasei dispar. Survin o serie de tulburări vasculare a căror efect este sfacelarea și eliminarea mucoasei, împreună cu o „hemoragie“ — menstruația. În lipsa estrogenilor sfincterul dintre arterele bazale și cele spiralate se constractă și încarcerează în vasul spiralar sîngele. Circulația se întrerupe ; zona de endometru tributară arteriolelor spiralate se sfacelează, vasul spiralat se rupe și-și exteriorizează conținutul. Întreg endometrul funcțional se elimină. Rămîne endometrul bazal care, cu prilejul unui nou ciclu ovarian, reface endometrul funcțional. Și astfel, dacă fecundația nu are loc, tot la 28 de zile, se succed noi cicluri hipotalamo-hipofizo-ovarieno-uterine.

3. Insuficiența ovariană

Semiologia eunuchismului și eunucoidismului feminin

a. *Anovaria prepuberală, eunuchismul feminin,* apare secundar excluderii ovarelor în timpul copilăriei și se caracterizează prin tulburări de creștere și sexualizare. Dominantă este hipertrofia staturală disarmonică. Membrele inferioare sînt disproporționat de lungi în raport cu trunchiul și capul. Înălțimea este cu atît mai influențată cu cît afecțiunea apare mai precoce. Pot apărea : adipozitate în zona subombilicală, bazin și coapse, modificări trofice ale pielii, tulburări endocrine (tiroidiene și suprarenale), viscerale și metabolice asemănătoare cu cele din anovaria postpuberală.

În absența hormonilor ovarieni modificările sexuale caracteristice pubertății nu se produc. Tractul genital rămîne infantil, cu vulva nediferențiată și uterul de volum foarte mic. Bolnavele au amenoree primară. Pilo-

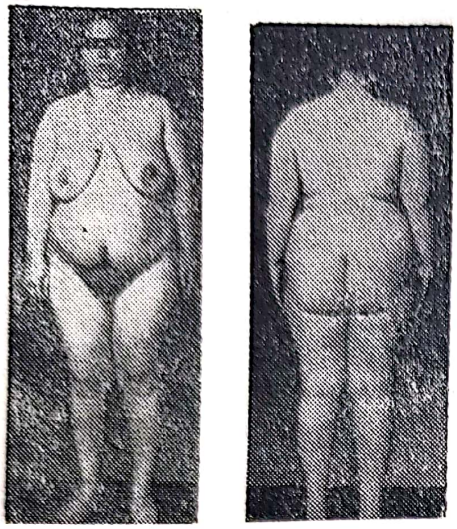


Fig. 56. A. Anovaria după castrare chirurgicală. Vîrsta 35 ani (Colecția E. Milea).

zitatea pubo-axilară este absentă sau foarte redusă. Glandele mamare nu prezintă modificările morfologice de pubertate : nu apare țesut glandular mamar, mamelonul nu se diferențiază, areola rămîne nepigmentată. La examenul citovaginal indicele acidofil este foarte scăzut. Temperatura bazală are o curbă monofazică. Estrogenii și pregnandiolul urinari sînt scăzuți iar gonadotrofinele crescute sau normale.

În eunuchismul comun predomină tulburările de dezvoltare, pe cînd în forma clinică lipodistrofică tulburările metabolice.

b. *Anovaria postpuberală, eunuchismul feminin postpuberal.* Este un sindrom endocrin determinat de excluderea anatomică și funcțională a ovarelor la o femeie adultă.

În *castrarea chirurgicală,* simptomele apar după intervenție (fig. 56 A.) Ele sînt foarte intense în suprimarea bruscă a unei secreții ovariene crescute și mai atenuate în cazul în care extirparea ovarelor este impusă de leziuni cronice, în care alterările s-au instalat progresiv. Castrarea este mai greu suportată de femeile tinere. Primul simptom este amenoreea. În lunile următoare se instalează sindromul neurovegetativ : valuri de căldură urmate de transpirații sau frisoane, amețeli, cefalee, insomnii.

Tractul genital și caracterele sexuale secundare regresează. Uterul se atrofiază, regresiunea interesează miometrul și endometrul care la examenul bioptic este atrofic, cu glandele rare și stroma subțire. Colul uterin se reduce de volum, vaginul se strîmtează devenind tubular și își pierde elasticitatea. Mucoasa vaginală devine palidă, se atrofiază, este subțire friabilă, ph-ul este alcalin. Pe frotiul vaginal celulele superficiale, acidofile dispar și predomină cele profunde și polinucleare. Se produce atrofia glandelor mamare mascată de o depunere adipoasă iar areolele mamare se depigmentează. Părul axilar și pubian se rărește pînă la dispariție. Libido-ul scade, apare frigiditatea, sterilitatea și dispareunia. Estrogenii și pregnandiolul scad în urină, în timp ce FSH crește.

În sindromul de castrare apar : tulburări viscerale, metabolice și trofice. Tulburările cardiovasculare sînt frecvente, arterioscleroza coronariană se instalează precoce. În metabolismul lipidic se remarcă obezitate cu dispoziția țesutului adipos subombilical, bazin, coapse, față, regiunile

mamare și cervicală. Se constată creșterea lipidelor serice. Tulburări trofice sînt prezente la nivelul tegumentelor, musculaturii, țesutului conjunctiv. Osteoporoza cu extindere variabilă, este localizată în special la nivelul vertebrelor D_4—D_7. Artrozele sînt prezente în articulațiile mici ale extremităților și coloanei vertebrale.

Activitatea nervoasă superioară se modifică : intensitatea procesului de inhibiție crește, apar stări depresive, complexe de inferioritate, scăderea memoriei. După castrare se instalează și alte sindroame endocrine ca : acromegalia, hipertiroidismul, hipercorticismul.

Castrarea radiologică apare după tratamentul cu raze röntgen care produce la nivelul ovarului modificări citohistologice. Sensibilitate maximă au foliculii maturi și ovocitul, apoi corpul galben, țesutul interstițial fiind cel mai rezistent. Simptomatologia este mai puțin severă, regresiunea tractului genital fiind lentă și parțială.

c. *Hipoovaria puberală, eunucoidismul feminin,* este un sindrom produs printr-o maturație tardivă și insuficientă a ovarelor, determinat de leziuni la nivelul acestora sau în hipotalamus și hipofiză.

Dezvoltarea prepubertară este normală, dar la pubertate apar : creșterea dizarmonică și insuficiența maturației sexuale (Fig. 56 B).

Creșterea în înălțime este exagerată și lungimea excesivă a membrelor inferioare se traduce pe morfogramă prin creșterea distanței pubis-sol.

Procesul de sexualizare este deficient în contrast cu procesul de creștere. Organele genitale externe sînt de aspect hipotrofic. Vaginul cu calibru strîmtat și pereții puțin supli. Uterul atrofic sau hipotrofic. Amenoreea primară sau oligo-hipomenoree sînt prezente în toate formele clinice de eunucoidism. În forma clinică hipergonadotropă și disgenetică amenoreea este primară, pe cînd în cea hipogonadotropă există oligo-hipomenoree sau amenoree secundară. Caracterele sexuale secundare nu se dezvoltă. Libido-ul este redus, frigiditatea și sterilitatea sînt prezente.

Tegumentele sînt atrofice, colorate în galben-cenușiu, cu pete pigmentare. Fața are un aspect infanto-senescent. Fanerele sînt modificate, părul capului are inserție rară, caniția este precoce. Dentiția prezintă tulburări trofice. Țesutul adipos, în majoritatea cazurilor are o topografie insuficient diferențiată sexual. Dezvoltarea intelectuală este satisfăcătoare, dar bolnavele fac frecvent complexe de inferioritate datorită distrofiei somatice și infantilismului sexual.

Explorările de laborator evidențiază scăderea funcției ovariene. Estrogenii sînt scăzuți, preg-

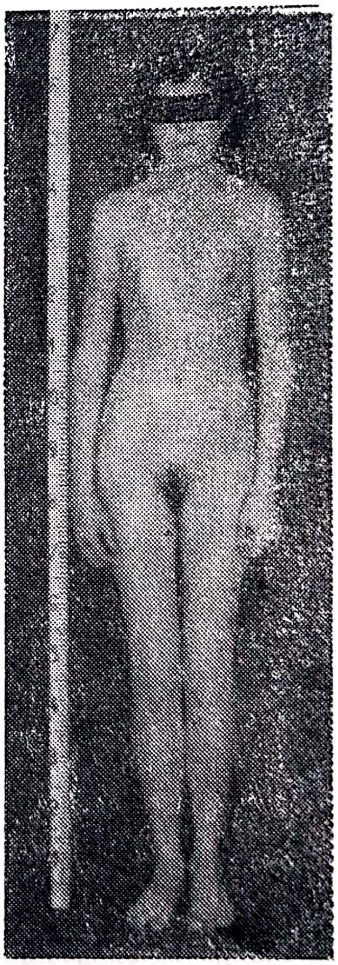


Fig. 56. B. Hipoovaria puberală. Eunucoidism feminin cu amenoree primară la 22 ani.

Scanned with OKEN Scanner

nandiolul de asemenea, frotiul vaginal este atrofic. Cromatina sexuală este prezentă și bolnavele au morfograma feminină sau poate fi absentă și atunci morfograma este mai apropiată de tipul masculin. Cariotipul de obicei este XX dar există și hipoovarii disgenetice cu cariotip XO sau mozaicism. Gonadotrofinele hipofizare sînt scăzute sau crescute, diferențiind hipoovaria centrală hipotalamohipofizară de aceea periferică, ovariană.

Forme clinice. Etiopatogenie. Tratament.

a. *Anovaria prepuberală* este determinată prin extirparea chirurgicală, pentru chiste dermoide, tumori de granuloasă, corioepitaliom, arrenoblastom, sau prin radioterapie. Ovaritele apărute în copilărie, de origine : urliană, brucelozică, tuberculoasă, luetică, prin sechelele postinflamatorii, produc involuția ovarelor și excluderea lor funcțională. Carența hormonilor ovarieni la pubertate explică nedezvoltarea caracterelor sexuale primare și secundare, defrenarea hipofizară somatotropă cu excesul de creștere în înălțime și dizarmonie somatică. Infecunditatea este definitivă, prin lipsa activității gametogene.

Tratamentul este complex. Profilaxia anovariei prepuberale se face printr-o terapie corectoare a patologiei inflamatorii. În tumorile ovarului, castrarea trebuie practicată în extremis. Dacă ovariectomia a fost unilaterală, nu este necesar un tratament endocrin deoarece după pubertate ovarul restant poate funcționa normal, apărînd și sarcini. În cazul cînd ovariectomia a fost bilaterală, tratamentul prescris va fi în raport de natura afecțiunii pentru care s-a efectuat intervenția. În epoca prepuberară, se va urmări ritmul creșterii, sub controlul radiologic al cartilagiilor de creștere. În eunuchism, creșterea dizarmonică va fi prevenită cu foliculină (200.000 — 300.000 u. pe lună) sau preparate estro-androgenice (estrotest). Infantilismul sexual beneficiază parțial de tratamentul monohormonal estrogenic. De aceea tratamentul curativ se continuă cu estrogeni-progesteron, pînă la dezvoltarea caracterelor sexuale primare și secundare și apariția menstrei. Se poate administra sintofolin 5 mg pe zi, la 4 zile, 20 mg pe lună, urmat de progesteron 10 mg la 2 zile, 30—40 mg pe lună. După o pauză de 10—12 zile se reia tratamentul sub control clinic și ginecologic. După apariția caracterelor sexuale secundare și dezvoltarea tractului genital se aplică un tratament cu estrogeni — progesteron, în cantități reduse la jumătate din dozele inițiale. Se asociază tiroidă, 2—10 cg. zilnic, 4—5 zile pe săptămînă și prednison 5 mg pe zi, dacă există semne clinice de insuficiență tiroidiană și corticosuprarenală. Pentru corectarea tulburărilor neurovegetative și neuropsihice se vor administra preparate de acid glutamic, fosfor, valeriană, bromuri, tranchilizante, sedative.

b. *Anovaria postpuberală.* Formele clinice ale sindromului de castrare se diferențiază după predominanța simptomelor metabolice, artopatice și psihopatice. Între factorii etiologici sînt tumorile ovariene maligne și benigne, cu indicație chirurgicală sau röentgenterapică și ovaritele, care duc la distrucția țesutului funcțional. Scăderea rapidă a hormonilor ovarieni determină apariția fenomenelor abiotrofice, morfologice și funcționale la nivelul tractului genital, caracterelor sexuale secundare, țesuturilor și organelor. Totodată, apar fenomene de defrenare neurohi-

Scanned with OKEN Scanner

pofizară care pot explica hiperpituitarismul gonadotrop, somatotrop, corticotrop.

Tratament. Profilaxia anovariei postpuberale este posibilă prin tratarea afecțiunilor inflamatorii genitale și prevenirea condițiilor patogene care induc apariția degenerării chistice a ovarului.

Tratamentul curativ se face prin administrarea de estrogeni-progesteron, în doze diferite, după cum urmărim corectarea tulburărilor sau revenirea ciclului menstrual. În prima eventualitate administrăm 10—15 mg estradiol pe lună, în cea de a doua, 20—30 mg în 20 zile (5 mg la 4 zile) sau sintofolin 1 mg la 2 zile. Continuăm cu progesteron 10 mg la 2 zile, 30—40 mg. Pentru frenarea funcției gonadotrope hipofizare se recurge în ultimă instanță la radioterapie hipofizară. Pentru corectarea tulburărilor metabolice și trofice se mai indică regim igieno-dietetic, fizicultură iar pentru sindromul neuro-psihic : sedative, tonice nervoase, psihoterapie. În formele complicate cu alte sindroame endocrine se aplică mijloacele terapeutice corespunzătoare.

c. *Hipoovaria puberală.* Formele clinice pot fi după predominanța distrofiei de creștere, eunucoidismul, și a tulburărilor metabolice, forma lipodistrofică (în care aspectul eunucoid este mai atenuat). După particularitățile cromatinei sexuale și ale cariotipului, se diferențiază hipoovariile disgenetice avînd cariotip XO, XY sau mozaicisme de hipoovariile tumorale și postinflamatorii.

Insuficiența ovariană centrală, mai rar produsă prin factori organici (acromegalie, boala Sheehan, tumori hipofizare), apare frecvent în urma unei traume psihice. Insuficiența ovariană centrală este determinată de o tulburare cantitativă sau calitativă a secreției de hormoni gonadotropi hipofizari (vezi cap. II). Insuficiența ovariană periferică, primară, se caracterizează printr-o secreție crescută de hormoni gonadotropi și are ca substrat leziuni organice ovariene. Hipoovaria puberală poate să fie benignă cu insuficiență luteică și ovulatorie, sau severă, existînd insuficiență ovariană globală și amenoree.

Tratament. Profilaxia se face combătînd toți factorii capabili să lezeze ovarul sau regiunea hipotalamo-hipofizară. Tratamentul curativ urmărește la pubertate oprirea creșterii cu închiderea cartilagiilor de creștere și corectarea infantilismului sexual. După Dr. Aneta Dănilă Muster, în primele 4—6 luni estrogenii vor fi administrați fracționat și ciclic (100.000—150.000 u.i.), pînă se obține un oarecare grad de dezvoltare genito-mamară. Ulterior se recomandă estrogeni cu rezorbție lentă, estrolent 10—25 mg, urmați de progesteron în a 19-a, 21-a și 23-a zi. În acest mod se reproduce secreția foliculo-luteinică ovariană și o hemoragie ciclică. După aproximativ 1 an de tratament se obține un tract genital adult și sexualizare psihică. În formele hipogonadotrope se asociază gonadotropi corionici-prolan, gonacor, —500 —1000 u.i. pe zi, la 2 zile 20 zile pe lună, timp de 2—3 luni. În formele cu hipotiroidie, tiroidă, extract total, și triiodotironină. Dietetica, balneoclimatoterapia sînt indicate de asemenea cu adjuvante în tratamentul hipoovariei.

Scanned with OKEN Scanner

4. Hiperestrogenismul, hiperluteinismul

După clasificarea propusă de M i l c u (1962) acest sindrom include :

Hiperestrogenismul organo-lezional

a. *Hiperestrogenismul diencefalo-hipofizar* prin tumori hipotalamo-hipofizare sau prin leziuni la nivelul acestor regiuni produse de meningite, meningo-encefalite, viroze neurotrope sau tuberculoză. În aceste forme se produce creșterea releasing-factorilor cu repercusiuni pe axul hipotalamo-hipofizo-ovarian.

b. *Hiperestrogenia ovariană* prin tumori ale granuloasei și tecii interne, printr-un folicul persistent, sau ovar chistic.

c. *Hiperestrogenia corticosuprarenală* produsă fie prin tumori estrogenosecretante, fie prin hiperplazie.

Hiperestrogenismul funcțional, prin :

a. *Dereglarea axului hipotalamo-hipofizo-ovarian* — în special în nevroze conflictuale prin tulburări în secreția gonadotropilor hipofizari (creșterea FSH-ului și scăderea LH-ului).

b. *Dereglarea axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală* realizată prin creșterea factorilor de descărcare CRF și ACTH-ului hipofizar care, stimulînd corticosuprarenala — zona reticulată — determină apariția în exces a estrogenilor.

c. *Insuficiență progesteronică,* care se poate manifesta ca *aluteism* — absența totală a corpului galben — cu apariția de cicluri anovulatorii sau *insuficiență luteală* cu faza luteală scurtată prin ovulații tîrzii, sau fază luteală de durată normală, dar activitate secretorie redusă, a corpului galben.

Hiperestrogenismul metabolic prin :

a. Tulburarea metabolizării estrogenilor la nivelul ficatului (hepatite, ciroze) ;

b. Carență alimentară de tiamină, piridoxină, acid pantotenic, ribonucleic și nicotinic, factori care intervin în biosinteza și metabolismul estrogenilor ; c. administrarea în doze mari de estrogeni în scop terapeutic.

Hiperestrogenismul funcțional și metabolic reprezintă forma clinică cea mai frecventă.

Hiperestrogenismul de recepție

Se caracterizează prin secreție estrogenică normală dar receptivitate periferică crescută ; probabil printr-o tulburare enzimatică.

Simptomatologia hiperestrogeniei.

Tabloul clinic se manifestă prin : *sindromul psihotic* (instabilitate, emotivitate, impulsivitate, stări depresive, fobice, psihoze cu evoluție ciclică) ;

Scanned with OKEN Scanner

sindromul neurovegetativ (valuri de căldură, hipersudorație, tahicardie, aritmii, crize anginoase — constricție toracică) ; *tulburări digestive* (stomatite, paradentoze, dispepsii, colită spastică) ; *tulburări hepatice* (diskinezie biliară) ; — *sindromul vezical urinar* (polakiurie, disurie, hematurii) ; — *sindrom hemoragic* (epistaxis, gingivoragii, hemoragii gastrice, hemoptizii — la bacilari —) ; *sindromul genital* (turgescența vulvei, hiperpigmentarea nimfelor, col întredeschis cu mucus persistent, endometriul hiperplazic, fibromioane solitare sau multiple, mastoză simplă sau fibrochistică) ; — *sindromul alergic* (coriză, crize de astm, urticarie, edem Quinke) ; *sindromul endocrin* (hipotiroidie — estrogenii în exces determină creșterea capacității albuminei serice de a lega tiroxina, deci scade T_4 liber) ; — spasmofilie (anxietate, sete de aer, gastralgii, colici biliare, acroparestezii, mioclorii) ; crize de hipoglicemie ; *sindromul premenstrual* se manifestă în a doua jumătate a ciclului prin excerbarea simptomatologiei preexistente. Se adaugă *sindromul de retenție hidrică* cu creșterea în greutate pînă la cîteva kilograme (congestie mamară și pelvină, edeme palpebrale, faciale, cerebrale, ale gambelor) ; *surzenia premenstruală.*

Evoluție :

Sindromul hiperestrogenic evoluează în 3 stadii (Milcu și Dănilă-Muster) : — *neurovegetativ* (este stadiul central al dereglării axului hipotalamo-hipofizo-ovarian cu hipertonia centrelor hipotalamic și hipofizar, exces de FSH și deficit de LH și LTH) ; *hormonal* în care ovarul, la incitația FSH-ului în exces, reacționează printr-o secreție estrogenică crescută și deficit de corp galben) ; *proliferativ și visceral* (apar mastodimii, mastoză chistică sau fibro-chistică, hiper endometriului. STH în exces asociat hiperestrogeniei este un factor favorizant în apariția fibromatozei uterine.

Tratamentul trebuie să fie etiopatogenic, individualizat după forma clinică și etapa evolutivă. În forma organo-lezională tumorală, intervenție chirurgicală. Clomifen citrat MRL 41 produce creșterea gonadotropilor, crește faza luteală, are acțiune antiestrogenică ; Epifizanul — acțiune antiestrogenică, fără efecte secundare. În forma funcțională se asociază tranchilizante, sedative, calciu, vitamine, diuretice, fizio-balneo și climatoterapie. În forma metabolică se mai adaugă și medicații hepatotrope și biliare, regim proteic.

Ovaropatia hiperprogesteronică

Se caracterizează printr-o secreție excesivă de progesteron, tulburări menstruale și metropatie. Amenoreea se instalează brusc, însoțită de congestii mamare, pigmentarea areolelor. Există și o formă clinică de hemoragii uterine severe, cu eliminare de mucoasă progestativă, endometriul apare hiperplazic, polipoid, cu glande voluminoase.

Diagnosticul se bazează pe simptomatologie, examenul genital, dozările hormonale — pregnandiolul crescut, biopsia de endometriu — hiperplazia mucoasei uterine, transformarea deciduală a stromei — frotiul citovaginal asemănător cu cel din sarcină ; diagnosticul pozitiv este rareori posibil fără laparatomie exploratorie.

Diagnosticul diferențial se face — în forma amenoreică — cu toate amenoreile secundare ; în forma hemoragică cu hiperestrogenia hemoragică ;

avortul incomplet, metroragiile prin fibrom uterin sau neoplasm ; în ruptura spontană a chistului, diagnosticul diferenţial se face cu sarcina ectopică ruptă sau cu un abdomen acut.

Hiperluteismul apare în sarcină, molă, corioepiteliom, în dezvoltarea chistică a corpului galben, în persistenţa corpului galben şi în tumorile corpului galben.

Tratamentul este chirurgical.

5. Virilismul

Sindromul de virilizare se defineşte prin prezenţa unor fenomene de androgenizare la femeie. Ele nu modifică fundamental statutul feminin : cariotipul, gonadele, organele genitale interne şi externe sînt feminine ca şi sexualizarea pubertală, dar, lor li se suprapun unele elemente de masculinizare.

Sindromul de virilizare este complex şi include *modificări somatice* şi *psihocomportamentale*.

Virilizarea somatică îmbracă două caractere esenţiale : *androgenizarea* unor structuri morfologice şi, simultan, *un proces de defiminizare*.

— Fenomenul de androgenizare cel mai comun este *„virilismul pilar“*. El constă în apariţia unei pilozităţi cu caracter masculin : pe faţă, sîni, regiunea intermamară, linia albă. Pilozitatea corporală se intensifică, iar firul de păr se modifică calitativ : gros, viguros, rezistent la smulgere, brun.

Intensitatea şi distribuţia pilozităţii diferă de la caz la caz : uneori este *generalizată*, alteori *zonală ;* buza superioară, regiunea mentonieră, pretragiană etc. Uneori este *intensă*, alteori *săracă*. Pilozitatea deasă şi extinsă defineşte *hirsutismul*.

— Virilismul pilar poate fi solitar dar în general se însoţeşte şi de *alte fenomene de virilizare* somatică : hipertrofie clitoridiană, îngroşarea vocii, tegumente de aspect masculin, acnee, comedoane, panicul adipos distribuit în partea superioară a corpului, musculatură dezvoltată etc.

— Fenomenul de virilizare se asociază cu *fenomene* de *defiminizare* mai mult sau mai puţin marcante. Ele constau din tulburări menstruale (amenoree primară sau secundară, bradimenoree, spaniomenoree cu oligo-hipomenoree ; mai rar tahimenoree cu hiperpolimenoree), hipertrofia organelor genitale externe, a vaginului, a uterului, hipoplazie mamară cu depigmentarea areolelor şi mameloanelor.

— *Tulburările psiho-comportamentale* sînt în general banale, cu caracter nevrotic, impulsiv, energic, dominator.

Sindromul de virilizare este consecinţa unei activităţi androgenizante crescute survenite în organismul femel. Androgenizarea feminină poate fi cauzată de : a) Producţia în exces de androgeni ; b) Creşterea androgenilor liberi circulanţi ; c) Convertirea androgenilor „slabi“ în adrogeni „puternici“ la nivelul ţesuturilor ; d) Reactivitate crescută a ţesuturilor androgenizabile. Aceste cauze pot surveni izolat sau combinate.

a) *Producţia în exces de androgeni.* În acest caz dozările hormonale în sînge şi/sau urină constată valori crescute ale androgenilor (17 cetosteroizii cît şi testosteronul cresc).

Scanned with OKEN Scanner

Sursa excesului de androgeni poate fi : reticulata cortico-suprarenală sau ovarul.

După cum s-a arătat, *reticulata corticosuprarenală* produce androgeni în exces fie printr-un proces hiperplazic, fie tumoral în cadrul sindromului adrenogenital (v. capitolul respectiv, VII, 7).

Uneori fenomene de virilizare apar și în hipercorticisme de tip sindrom Cushing, boală Cushing, sau sindrom Itenco-Cushing (cap. VII,5).

Sindromul de virilizare de *origină ovariană* poate fi determinat de tumori ovariene virilizante (arenoblastom, gonadoblastom, lutem, tecalom) sau de polikistoză ovariană (sindromul Stein-Leventhal, sau ovarul polikistic). Tumorile ovariene dau fenomene intense de virilizare ; ovarul polikistic dă fenomene moderate, cu virilisme pilare deseori zonale.

b) *Creșterea androgenilor liberi circulanți* (testosteronul liber). Este consecința unei substituiri competiționale, sau a unui defect al proteinei de transport. Fracțiunea liberă pătrunde în celulă și devine activă ; creșterea sa explică fenomenul de virilizare. Dozarea 17 cetosteroizilor arată valori normale.

Convertirea androgenilor. Prin dispozitivul enzimatic pe care-l posedă, țesuturile au capacitatea de a converti androgenii „slabi" în testosterona. Dacă capacitatea de transformare normală este depășită, testosterona apare la nivelul receptorului respectiv, în exces.

Reactivitate crescută a țesuturilor androgenizabile. Normal efectul androgenilor este în funcție de cantitatea de testosteron transformată la nivelul receptorului în produs eficient. O tulburare, probabil genetică, poate modifica, în sensul unei intensificări, procesul de prelucrare intracelulară a testosteronei. Fenomenul este incriminat în *virilismele idiopatice,* virilisme care au un caracter familial.

Diagnosticul diferențial al sindromului de virilizare este laborios. Androgenii crescuți orientează diagnosticul spre suprarenală sau ovar. Prin probe de stimulare cu ACTH, de inhibiție cu superprednol, de stimulare cu gonadotrofine, completate cu retropneumoperitoniu și examenul ginecologic, reușim să stabilim originea reticulată suprarenală sau ovariană a androgenilor în exces.

Tulburările de convertire sau de receptivitate nu se evidențiază cu metodele de laborator curente ; ele devin incriminabile în virilismele cu valori androgenice normale, considerate de aceea idiopatice.

Tratamentul este în funcție de cauza virilismului. Hiperandrogenismul suprarenal reticulat tumoral ca și cel ovarian impun tratamentul chirurgical : cel suprarenal hiperplazic, blocaj reticulat cu derivați cortizolici. În toate formele de virilisme sînt indicate administrări de tiroidă și estrogeni pentru a activa legarea androgenilor. În ovarul polikistic, tratamentului chirurgical îi urmează tratamentul medicamentos de blocaj gonadotrofic pentru a împiedica formarea de noi chiste. În hirsutismul idiopatic tratamentul este deocamdată local, cosmetic.

6. Sterilitatea endocrină feminină

În etiologia sterilității, după patologia tractului genital, tulburările endocrine sînt incriminate frecvent. Sterilitatea feminină apare prin patologia ovariană, extraovariană și alterări ale receptorilor.

Scanned with OKEN Scanner

Sterilitatea ovariană prin patologia ovogenezei. Este prezentă în suprimarea completă sau parţială a ovogenezei ca şi în producerea de ovule distrofice.

Inhibiţia completă a ovogenezei există în anomalii congenitale prin aplazii şi disgenezii ovariene, în hipoplazii ovariene secundare unei insuficienţe hipofizare, în distrugeri masive ale ovarului prin degenerescenţe chistice, neoplazii bilaterale, ovariectomie bilaterală, în iradiere cu radium şi röentgen.

Inhibiţia parţială a ovogenezei apare prin reducerea masei ovariene în condiţiile de mai sus. Inhibiţia temporară poate fi şi secundară hormonoterapiei cu steroizi, expunerii prelungite la raze ultrascurte, traumelor psihice. În leziunile inflamatoare ale ovarului (ovarita urliană, gonococică, scarlatinoasă, t.b.c.) ca şi în unele condiţii de mediu (schimbări brusce de climă, carenţe de lumină) este interesată ovogeneza determinîndu-se uneori şi amenoree.

Producerea de ovule distrofice există în avitaminoze (A, C, E), intoxicaţii cronice (alcool, morfină) şi profesionale, inducînd sterilitatea.

Sterilitatea ovariană prin patologia hormonală. Este prezentă în cadrul insuficienţei estrogenice şi se însoţeşte de infantilism genital. Apare de asemenea în insuficienţa ovulatoare de origine centrală (tulburarea secreţiei şi eliminării de hormoni gonadotropi hipofizari) şi de origine ovariană (blocarea rupturii foliculului într-o corticală îngroşată). Insuficienţa luteală, progesteronică, se însoţeşte întotdeauna de sterilitate prin insuficienta pregătire endometrială sau avort.

Avortul endocrin survine în diferite etape ale sarcinii fiind consecinţa insuficienţei secretorii hormonale. *Avortul ovular* apare pînă în luna a 3-a fiind determinat de insuficienţa secreţiei progesteronice a corpului galben gestativ sau de insuficienţa secreţiei coriale a trofoblastului. Avortul fetal apare după luna a 3-a şi este datorat incapacităţii placentei de a secreta hormoni gonadotropi, estrogeni şi progesteron, necesari evoluţiei sarcinii.

Sterilitatea feminină prin patologie extraovariană apare în insuficienţa tiroidiană, suprarenală, tireotoxicoză, diabetul zaharat, care induc tulburări metabolice generale şi locale ovariene.

Sterilitatea feminină prin alterări ale receptorilor interesaţi în procesul de reproducere. Sterilitatea tubară este determinată de modificările dinamice ale ciclului tubar şi de salpingite. Sterilitatea cervicală este urmarea modificărilor cantitative şi calitative ale mucusului cervical. Consecinţă a dezechilibrului în secreţia de estrogeni, această modificare influenţează ascensiunea spermatozoizilor. Sterilitatea miometrială este condiţionată de modificări histochimice şi histoenzimatice la nivelul miometrului şi endometrului în urma schimbării raportului estrogeni/progesteron. Metroza de receptivitate este o formă particulară de sterilitate şi apare datorită alterărilor enzimatice la stimulii hormonali.

În sterilitatea feminină examenul endocrin şi endocrinoginecologic sînt efectuate sistematic. Se fac dozări de hormoni gonadotropi, estrogeni, pregnandiol, se studiază tractul genital prin histero-salpingografie, endometrul uterin prin biopsie, se urmăreşte examenul citovaginal şi mucusul

Scanned with OKEN Scanner

cervical. Curba temperaturii bazele monofazică și scăderea pregnandiolului, ne confirmă absența ovulației. Obligatoriu este examenul andrologic al soțului.

Tratamentul este adaptat fiecărei forme clinice. Ovulația este produsă prin stimularea ovarului, hipotalamusului și hipofizei anterioare.

Stimularea ovarului cu gonadotrofine corionice umane (HCG) avînd acțiune predominent LH sau cu gonadotrofine pituitare umane (HGP), se efectuează în sterilitatea anovulatorie de origine hipotalamo-hipofizară cu deficit de gonadotropi. Stimularea hipotalamusului cu clomifen sau MRL-41 este indicată în infertilitatea prin anovulație, cu prezența unei secreții endogene bazale hipofizare și ovariene. Clomifen, comprimate 50 mg se dă oral, 1—2 comprimate pe zi începînd din a 5-a zi a ciclului menstrual, 5—10 zile pe lună. Estroprogestativele induc ovulația în administrare discontinuă (prin mecanism de „rebound"). Stimularea directă a hipofizei anterioare se face cu releasing hormonal hipotalamic, LH-RF, sintetic.

În inducerea ovulației frecvent se utilizează gonadotrofinele umane, realizînd o singură ovulație și clomifenul, care declanșează mai multe cicluri ovulatorii necesitînd însă existența unui potențial funcțional hipofizo-ovarian.

Bibliografia capitolului IX este capitolul „Patologia gonadică".

Capitolul X

PATOLOGIA TESTICULARĂ

1. Morfofiziologie și fiziopatologie

Testicului are o dualitate structurală și funcțională determinată de existența a două țesuturi diferențiate: țesutul seminal și cel diastematic.

Morfologie : Testicului este format din țesut seminal, interstițial endocrin (Leydig) și conjunctivo-vascular. Țesutul seminal este alcătuit la adult din tubi cu o membrană bazală pe care sînt așezate în straturi celulele seminale de la spermatogonii la spermatozoizi. Pe membrana bazală între celulele seminale se găsesc celule Sertoli.

Țesutul interstițial situat între tubii seminali, este format dintr-o rețea conjunctivo-vasculară, în ochiurile căreia se găsesc fibroblaștii, plasmazelen și celule endocrine Leydig, izolate sau grupate în insule.

Funcțiile acestor două țesuturi sînt diferite : cel seminal prin multiplicarea spermatogoniilor și mitoze reducționale dau naștere spermatozoizilor care poartă informația genetică ; celulele Leydig secretă testosteron,

Scanned with OKEN Scanner

care determină apariţia şi menţinerea caracterelor sexuale secundare şi ansamblul funcţional sexual al bărbatului.

Patologia testiculului este dominată de sindroamele hipofuncţionale. Insuficienţa testiculară poate fi globală, dacă lipsesc sau sînt vătămate ambele componente de structură, sau parţială dacă leziunea este localizată în ţesutul diastematic sau seminal.

De remarcat că lezarea exclusivă a ţesutului seminal nu are corespondent clinic, iar lezarea exclusivă a glandei interstiţiale antrenează totdeauna şi lezarea celei seminale.

Fiecare din cele două posibilităţi au la rîndul lor grade diferite de intensitate lezională, de la formele fruste şi oligosimptomatice pînă la anorhidie.

Funcţia testiculului este comandată şi dirijată în mod principal de către antehipofiză, prin doi hormoni gonadotropi : ICSH (FSH), care controlează spermatogeneza şi LH care controlează funcţia hormonală. Hipotalamusul, la rîndul lui, influenţează funcţia orhitică pe două căi : neurohormonală şi nervoasă. Hipotalamusul eliberează substanţe de descărcare (releasing factor) gonadotropi prin care este dirijată funcţia hipofizei gonadotrope. Între principalele dispozitive de comandă ale testiculului (hipotalamus-hipofiză) şi funcţia sa endocrină se stabilesc relaţii funcţionale în dublu sens, capabile să menţină o homeostazie funcţională a întregului sistem. Creşterea testosteronei peste un anumit nivel inhibă comanda hipotalamo-hipofizară prin retroacţie negativă (feedback negativ).

Din această subordonare funcţională a testiculului se pot deduce două posibilităţi patogenice :

— Testiculul poate fi afectat direct în leziunile primitive ale glandei ;

— Testiculul poate fi afectat indirect (secundar) prin leziunile sistemului nervos, ale suportului vascular, ale viscerelor şi glandelor endocrine.

Aceste posibilităţi etiopatogenice conferă pe plan clinic patologiei testiculare un număr de particularităţi. În prima categorie, tabloul clinic este dominat de : tulburările procesului de sexualizare masculină, în timp ce în a doua categorie apare şi o simptomatologie endocrină, neurovegetativă şi metabolică asociată, de intensitate variabilă.

O altă particularitate a patologiei orhitice este determinată de vîrsta de apariţie a sindromului orhitic. Testiculul este necesar procesului de sexualizare masculină încă de la formarea sa (spre sfîrşitul lunii a doua intrauterine). În timpul vieţii embriofoetale, el determină sexualizarea masculină a tractului genital intern (pînă la sfîrşitul lunii a 3-a) şi extern (pînă la sfîrşitul lunii a 5-a). La pubertate el determină apariţia şi dezvoltarea caracterelor sexuale secundare masculine, pe care apoi le menţine pe tot parcursul perioadei dintre pubertate şi climacterium (între 14—16 ani şi 50—55 ani). În timpul copilăriei, activitatea sa sexualizantă este practic nulă. Cu cît lezarea testiculului este mai precoce, cu atît tulburările procesului de sexualizare sînt mai grave. În raport cu vîrsta, alături de tulburările sexuale se instalează şi alte tulburări legate de funcţia orhitică : tulburări de creştere, tulburări în dezvoltarea scheletică, a musculaturii, a paniculului adipos etc.

Scanned with OKEN Scanner

2. Insuficiența orhitică

Anorhitia

Forma cea mai gravă a insuficienței testiculare este anorhitia, în care atît funcția spermatogenetică cît și cea endocrină sînt inexistente. Anorhitia determină sindromul de eunuchism masculin, care prezintă particularități în raport cu apariția pre sau postpubertală.

a. *Anorhitia prepubertală.*

Simptomatologie : deoarece funcția prepubertală a testiculului este practic nulă, simptomele și semnele nu vor apare decît la pubertate și se vor continua în perioada de maturitate. Vîrsta pubertală este atinsă și depășită fără ca sexualizarea să se producă. În plus, survin o serie de fenomene privind procesul de creștere și dezvoltare. În final apare următorul tablou clinic :

Tulburările procesului de sexualizare masculină : pilozitatea sexuală nu se dezvoltă : barba și mustățile nu cresc, pilozitatea presternală nu apare, iar cea pubiană este absentă sau redusă la cîteva fire. Pilozitatea corporală este slab dezvoltată. În schimb părul de pe cap este normal dezvoltat ; bolnavii nu fac calviție deși firul este subțire și debil ; albesc precoce. —Tegumentele sînt subțiri și palide. În special la față prezintă numeroase cute fine ce apar precoce și dau feței un aspect caracteristic, de juvenilism și senescență. — Musculatura este slab dezvoltată, hipotonă, fără reliefuri. Forța musculară este scăzută. Paniculul adipos, la început slab dezvoltat, cu vîrsta devine mai important, virînd, în unele cazuri spre obezitate. Distribuția sa este ginoidă. — Vocea rămîne nemodificată, păstrînd caracter infantil iar cartilagiul tiroid și cricoid nu formează proeminența caracteristică masculină (mărul lui Adam). — Organele genitale externe, deși masculine și normal conformate, sînt infantile : penis mic și subțire cu prepuț alungit greu decalotabil, bursele de dimensiuni reduse, cu plicaturare ștearsă și slab pigmentate, în general ele sînt lipsite de conținut (absența testiculelor) sau sînt ocupate de un cordon dur (cordonul deferent) terminat într-o masă moale. Reflexul cremasterian este absent.

Modificările înălțimii și ale scheletului : Creșterea în înălțime este prelungită și disarmonică. Cartilagiile de creștere se închid tîrziu. În final, în majoritatea cazurilor, talia bolnavilor se situează către limitele superioare sau depășesc aceste limite. Aspectul este disarmonic (în timp ce trunchiul crește puțin, oasele lungi în special cele de la membrele inferioare, se alungesc anormal). — Toracele este slab dezvoltat și umerii înguști. În schimb, bazinul este larg, coapsele apropiate și gambele îndepărtate (genu valgus). — Capul este mic, oasele feței slab dezvoltate, cu fruntea joasă și pometii obrajilor ieșiți. Gîtul este subțire și lung. — Coloana vertebrală prezintă modificări de curbură : cifoza dorsală și lordoza lombară sînt pronunțate, dînd bolnavului o poziție vicioasă. Uneori pot exista și scolioze. În general oasele sînt subțiri și ușoare, cu crestele și apofizele puțin reliefate.

Tulburările neuro-psihice. Activitatea nervoasă superioară este modificată. Procesul de inhibiție este slăbit, bolnavii au tulburări de memorie,

Scanned with OKEN Scanner

de ideaţie, se concentrează greu, obosesc repede. Sînt lipsiţi de perseverenţă şi iniţiativă. Sînt interiorizaţi şi uşor influenţabili. Interesul lor sexual este absent. Libidoul şi orgasmul sînt absente. Conştienţi de boala lor au complexe de inferioritate şi tulburări de comportament : sînt irascibili, revendicativi etc.

Tulburările vegetative sînt multiple : valuri de căldură, acrocianoze, acroparestezii etc. Cu uşurinţă se instalează nevrozele viscerale de tip cardio-vascular (palpitaţii, extrasistole, jenă precordială etc.), de tip digestiv (anorexie, dispepsie etc.) sau respiratorii (dispnee, pseudoastm).

Alte tulburări endocrine : Se notează semne de hipotiroidie şi de hiposuprarenalism.

Examene de laborator : radiografia osoasă arată : persistenţa cartilagiilor de creştere dincolo de vîrsta fiziologică, ţesutul osos este modificat cu compacta subţiată şi cu fenomene generale de osteoporoză. — Eliminările de 17 Cs. sînt scăzute ; cromatografia 17 Cs. arată o diminuare a fracţiunilor de origină gonadală. Stimularea cu gonadotrofine hipofizare nu modifică eliminările de bază (absenţa testiculelor). Dozarea testosteronului plasmatic arată lipsa lui. *Probele de funcţionalitate tiroidiană :* (MB., P.B.I., iodocaptarea) sînt către limitele inferioare ale normalului sau sub aceste limite. — *Spermograma* arată absenţa lichidului spermatic.

Investigarea chirurgicală nu descoperă gonadele nici în abdomen nici în canalul inghinal, nici în burse. Cromatina sexuală este negativă, iar cariotipul masculin normal (44 A+XY).

Evoluţia bolii este benignă. Maladia apărută la pubertate cu o simptomatologie redusă se completează pe parcurs. Cu cît se avansează în vîrstă, paniculul adipos devine mai important, aspectul ginoid al bolnavului se accentuează. Longevitatea este în general bună ; bolnavii prezintă însă o rezistenţă scăzută faţă de infecţiile intercurente. Uneori pot apărea tulburări trofice de tipul varicelor, ulcerelor trofice, edemelor la membrele inferioare etc.

Prognosticul bolii este bun, cu rezerva rezistenţei lor scăzute.

Etiologia : factorii care determină anorhitia sînt fie factori mezologici, fie factori genetici. Dintre factorii mezologici un loc important îl ocupă infecţiile şi traumatismele. Infecţiile orhitice, streptococice, stafilococice sau bacilare pot produce o distrugere completă a testicului. Ele sînt rare. Mult mai frecvent testicul este distrus, traumatic, accidental sau chirurgical (lezarea pachetului vascular în cursul unei operaţii de hernie). Uneori testiculele sînt extirpate din necesităţi chirurgicale.

Recent, a fost descoperită anorhitia de origină genetică (v. cap. Disgenezii).

Patogenia : anorhitia este o leziune primitiv testiculară, în care gonada este distrusă în totalitatea sa. Scoaterea testicului din economia organismului antrenează dezechilibrul funcţional al sistemelor cu care gonada este în mod normal corelată (hipofiză, hipotalamus etc.). Simptomatologia recunoaşte deci o dublă origină : orhitică propriu-zisă şi de corelaţie. Simptomatologia orhitică domină tabloul clinic. În lipsa testosteronei nu apar caracterele sexuale masculine, în schimb apar caractere ginoide.

b. *Anorhitia postpuberală.*

Anorhitia postpuberală se instalează pe un organism a cărui creştere în lungime este terminată şi a cărui sexualizare masculină s-a efectuat încă

Scanned with OKEN Scanner

din perioada pubertății. În consecință, anorhitia postpubertală nu se însoțește de tulburări de creștere. Simptomatologia majoră este reprezentată prin regresiune progresivă a caracterelor sexuale masculine deja instalate.

Simptomatologie. Pilozitatea sexuală se rărește progresiv și crește greu. Pilozitatea facială se rărește și bolnavul se rade din ce în ce mai rar. Pilozitatea presternală dispare ; pilozitatea pubiană se reduce iar firul devine subțire și debil. Organele genitale externe nu suferă modificări importante : penisul își scade turgescența, reflexul cremasterian dispare. Libidoul scade progresiv, erecția devine dificilă, incompletă, apoi se suspendă. — Masele musculare diminuă în volum, forța musculară scade. În schimb paniculul adipos se dezvoltă și capătă o topografie ginoidă. Depunerea de adipozitate pe zonele mamare creează false ginecomastii (adipomastie). — Uneori vocea se modifică, pierzîndu-și tonalitățile grave. Apar valuri de căldură și numeroase tulburări vegetative : parestezii, acrocianoze etc. Activitatea psihomotorie se modifică. Bolnavii devin apatici, astenici, preocupați de boală cu complexe de inferioritate. Tegumentele devin palide, cu plicaturări fine și dese, îndeosebi pe față.

La aceste simptome se asociază uneori semne de disfuncție tiroidiană și corticosuprarenală moderată.

Etio-patogenia anorhitiei postpuberale este aceeași ca a formei prepubertale. Lipsa hormonilor orhitici — hormoni necesari menținerii caracterelor sexuale masculine dobîndite la pubertate — determină complexul simptomatologic descris.

Tratament. Tratamentul profilactic al anorhitiei constă în evitarea sau tratarea factorilor care pot duce la castrare : traumatisme accidentale sau chirurgicale și tuberculoza testiculară. Tratamentul curativ este substitutiv prin administrarea de testosteron pe care organismul în lipsa gonadei nu-l poate sintetiza. Eficiența tratamentului este în funcție de doza și de durata tratamentului, care trebuie să realizeze și să mențină o sexualizare cît mai aproape de cea normală. Ca medicație specifică se folosește testosteronul, în injecții intramusculare a 25 mg. de 2—3 ori pe săptămînă (propionat de testosteron) sau preparatele cu resorbție lentă (enantat de testosteron) 100—200 mg, la 20—45 zile. Ca adjuvant se administrează vitaminele deficitare, în special D_2, medicamentele de sedație vegetativă și de echilibrare nervoasă, psihoterapia etc.

Hipoorhitia

Hipoorhitia este o formă atenuată de insuficiență testiculară. Intensitatea acesteia poate varia de la absența aproape totală a secreției de testosteron, pînă la aspecte apropiate de normal. Simptomele sînt asemănătoare cu acele din anorhitie de care diferă însă — în raport cu gradul insuficienței — prin complexitatea și intensitatea simptomelor. În nosografie această formă clinică este cunoscută și sub termenul de eunucoidism. Ca și în cazul anorhitiei, hipoorhitia creează tablouri clinice variate nu numai în raport cu intensitatea, dar și în raport cu vîrsta ei de apariție.

Hipoorhitia prepuberală. Tulburările procesului de sexualizare : pubertatea apare tardiv și incomplet. Caracterele sexuale masculine sînt slab dezvoltate. Pilozitatea sexuală este săracă : cea facială este redusă ca intensitate și areal, limitîndu-se uneori la cîteva fire rare pe bărbie și buza

Scanned with OKEN Scanner

superioară, cea presternală nu apare, iar cea pubiană este modestă și inserată în triunghi. Organele genitare externe sînt insuficient dezvoltate. Testiculele totdeauna prezente, sînt modificate ca aspect și uneori ectopice uni- sau bilateral. De dimensiuni reduse, de o consistență fermă sau moale, gelatinoasă și sensibilitate diminuată. Vocea rămîne uneori infantilă, alteori este bitonală, interesul sexual este scăzut, ritmul sexual rar, iar erecțiile slabe. *Dezvoltarea somatică* este caracteristică : înălțimea este moderat crescută datorită creșterii excesive a membrelor inferioare. Lățimea umerilor este egală cu a bazinului sau mai mică. Paniculul adipos uneori redus, alteori bine reprezentat, cu distribuție ginoidă. După prezența sau absența lui, s-au diferențiat eunocoizi slabi și obezi sau adipodistrofici.

Activitatea nervoasă superioară este modificată prin slăbirea inhibiției active. Apar simptome moderate de nevroză. Eunucoizii prezintă frecvent eretism vascular și parestezii. Lichidul spermatic este de volum mic (sub 3 cm) sărac în spermatozoizi. Aceștia au o mobilitate redusă și multiple forme anormale. Scăderea eliminărilor urinare de 17 Cs este constantă datorită diminuării secreției de androgeni.

Hipoorhitismul postpuberar este caracterizat în primul rînd prin regresiunea caracterelor sexuale secundare : rărirea pilozității sexuale, scăderea maselor musculare, tendință la adipozitate etc. Comportamentul sexual este deficitar, scăderea interesului și a ritmului sexual și diminuarea în volum a ejaculatului. Tulburările neurovegetative sînt constante : stări de neliniște, astenie, diminuarea capacității de muncă etc. *Pentru diagnostic sînt caracteristice :* micșorarea de volum a testiculului, consistența sa gelatinoasă, sensibilitatea scăzută și diminuarea reflexului cremasterian. *Etiologia hipoorhitiei :* Traumatismele accidentale sau chirurgicale care distrug parțial testiculul. Infecțiile : acute microbiene (streptococ, stafilococ) sau virotice (rujeolă) și infecțiile cronice (tuberculoză, sifilis). Intoxicațiile : exogene acute sau cronice (plumb, alcool, tabagism etc.) sau endogene (diabet, uremie). Carențele alimentare și vitaminice, în special cele interesînd proteinele sau lipidele sau vitamina E. Radiațiile, în special cele actinice care distrug atît parenchimul spermatogenetic cît și pe cel secretor. Leziunile cromozomilor sexuali care pot determina dezvoltarea unui testicul alterat morfofuncțional (disgenetic).

Patogenia hipoorhitiei. Hipoorhitia poate apărea ca o consecință a lezării primitive sau secundare a testiculului urmată de scăderea secreției de testosteron. În cazul hipoorhitiei primitive, tabloul clinic este dominat de simptomatologia insuficienței orhitice. În toate aceste cazuri, ca un element important pentru diagnostic sînt gonadotrofinele urinare crescute, ca o consecință a suspendării retroacției (feed-back) exercitată de testosteronă ; în cazul hipoorhitiilor secundare în tabloul clinic se intrică semnele și simptomele insuficienței gonadice cu ale sindromului primar. Se creează astfel diferite forme clinice de hipoorhitie.

1. *Hipoorhitiile* din bolile endocrine *cele mai frecvente* sînt :

a) Hipoorhitiile hipofizare, prin insuficiență gonadotropă (nanism hipofizar, panhipopituitarism, hipogonadotrofinemie solitară) sau prin dereglare gonadotropă (gigantism, acromegalie).

b) Hipoorhitiile tiroidiene în special cele din hipotiroidii, mai rar în hipertiroidii.

Scanned with OKEN Scanner

c) Hipoorhitiile din boala lui Addison.

2. *Hipoorhitiile* din afecţiuni *neuro-endocrine :*

a) Hipoorhitia din sindromul adiposo-genital.

b) Hipoorhitiile neurologice prin lezarea unor centri hipotalamici sau a unor centri nervoşi periferici (spinali).

3. *Hipoorhitiile din bolile nutriţionale :* infantilismul renal, infantilismul regresiv din cirozele pigmentare, hipogonadismul hepatic, cirozele alcoolice etc. Evoluţia hipoorhitiei este determinată de forma patogenică şi de vîrsta bolnavului în momentul apariţiei insuficienţei testiculare. Evoluţia hipoorhitiilor secundare este în raport cu evoluţia afecţiunii primare.

Tratamentul hipoorhitiilor primitive este substitutiv. Se foloseşte testosteronul în doze mari şi în rezorbţie lentă pentru a face să apară sau menţine sexualizarea normală — în medie 100 mgr. pe lună. Durata tratamentului este nelimitată.

În hipoorhitiile secundare, tratamentul principal vizează cauza primitivă. În aceste cazuri tratamentul hipogonadismului se face cu doze mici de testosteron şi este de scurtă durată.

Forme particulare ale insuficienţei orhitice. Pseudoeunucoidismul

Aspectul clinic împrumută unele semne ale eunuchoidismului post pubertal fără scăderea testosteronului şi oligoastenospermie. Dezvoltarea este normală, morfotipul este masculin, organele genitale externe sînt bine dezvoltate, pilozitatea pubiană normală cu inserţie în romb. În schimb, unele caractere sexuale masculine sînt deficitare. Pilozitatea feţei lipseşte sau este limitată numai la buza superioară şi bărbie, rară şi cu fir subţire ; pilozitatea presternală este absentă sau redusă la cîteva fire ; vocea păstrează uneori caracterul infantil.

Sindromul are uneori caracter familial. Este datorit unei modificări de receptivitate de origină genetică a ţesuturilor la hormonii androgeni.

3. Sterilitatea endocrină masculină

Sterilitatea masculină poate fi datorită : A) — incapacităţii organismului de a produce elemente fecundante ; B) — incapacităţii elementelor fecundante de a deveni fecunde. În primul caz sterilitatea se defineşte ca *infecunditate,* în al doilea ca *infertilitate.*

A) **Infecunditatea.** Presupune tulburarea procesului de spermatogeneză, rezultînd o alterare cantitativă şi/sau calitativă a spermatozoizilor.

Procesul de spermatogeneză este complex. Evoluţia de la spermatogonie la spermatozoid se face în etape pe parcursul cărora au loc diviziuni ecuaţionale şi reducţionale. În primele sale etape procesul este patronat de FSH, apoi de testosteronă.

Mecanismul spermatogenezei explică tipul leziunilor care o pot tulbura. Ele pot fi clasificate în : a) — leziuni primitiv testiculare şi, b) — leziuni secundare.

a) leziuni *primitiv* testiculare : includ toate cauzele care lezează direct testicului. Unele sînt congenitale, altele dobîndite.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile congenitale sînt genetice sau autoimunitare. Factorul genetic este atestat de marea frecvenţă a anomaliilor cromozomiale depistate în sterilitatea masculină : 15% faţă de 1% frecvenţa anomaliilor cromozomiale în populaţia generală. Boli genetice ca : mongolismul, sindromul Klinefelter, sindromul Turner cu morfotip masculin, pseudohermafroditismele se însoţesc de sterilitate. Uneori leziunea genetică poate interesa goniile în exclusivitate — disspermatogonie — sau poate apărea în timpul diviziunilor de maturaţie a spermatozoizilor — disspermatogeneză.

— Leziunile *dobîndite* recunosc cauze multiple : traumatisme, tumori, iradieri, carenţe vitaminice (în special ale Vitaminei E), infecţii (baciloza, dar mai ales infecţia urliană). O cauză frecventă o constituie varicocelul.

b) leziunile *secundare* ale testicului : includ toate formele de afectare indirectă a testicului, leziunea primitivă situîndu-se într-unul din dispozitivele corelate cu funcţia testiculară. Cauzele care pot determina astfel de tulburări sînt extrem de numeroase. Dată fiind dependenţa funcţională a testicului de cuplul hipotalamo-hipofizar, orice dereglare sau lezare situată la acest nivel se repercută asupra testicului. În consecinţă sînt incriminabile : bolile endocrine (hipofizare, tiroidiene, corticosuprarenale) bolile metabolice (diabetul, obezitatea, caşexia), bolile infecţioase acute sau consumptive (tbc, neoplazii etc.), intoxicaţiile, carenţele alimentare etc. Rolul trofic şi funcţional jucat de sistemul nervos central şi periferic explică tulburările de spermatogeneză survenite în : suprasolicitări, stări de tensiune intensă, nevroze grave sau în afecţiuni organice ale encefalului sau măduvei spinării (traumatisme, tumori, leuconevraxite etc.).

B). **Infertilitatea.** În infertilitate testiculul funcţionează normal, produce elemente fecundante, dar fecundaţia nu poate avea loc şi aceasta din mai multe cauze :

— Blocarea căilor de eliminare ale spermatozoizilor, consecinţă a unei epididimite sau deferentite ;

— Tulburări de secreţie ale lichidului seminal, consecinţă a unei prostatite sau veziculite ;

— Aglutinarea spermatozoizilor în însăşi lichidul seminal, consecinţă a autoanticorpilor antispermatici (spermaglutinine) prezenţi în lichid ;

— Incapacitatea copulatorie a bărbatului.

Sterilitatea masculină poate fi definitivă (de exemplu în leziunile testicului) sau tranzitorie (de exemplu în nevroze, stări febrile acute etc.).

Diagnosticul sterilităţii masculine este uşor atunci cînd survine în contextul unei boli caracteristice (insuficienţă hipofizară, sindromul Klinefelter etc.). Dozarea gonadotrofinelor permite diagnosticul între formele primitive şi secundare. Uneori pentru diagnostic sînt necesare dozări hormonale, spermograma, biopsia testiculară etc.

Tratament. Sterilităţile congenitale sînt definitive ; cele dobîndite au şanse diferite în raport cu cauza care le-a produs şi gravitatea leziunii. Sterilităţile tranzitorii se remit odată cu vindecarea bolii care le-a produs.

Spermatogeneza poate fi stimulată cu : gonadotrofine, glutamină, Vitamina E, Vitamina C, produşi de biosinteză a unor hormoni (Mesterolon) etc.

Bibliografia capitolului X este la capitolul „Patologia gonadică".

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XI

PATOLOGIA PANCREASULUI ENDOCRIN

1. Morfofiziologie și fiziopatologia pancreasului endocrin

Pancreasul endocrin, format din insulele lui Langerhans, aproximativ 2 milioane, reprezintă circa 1 g din greutatea totală a pancreasului. Ca și componenta exocrină se dezvoltă din canalul intestinal și diverticulul hepatic. Insulele sînt formate din variate tipuri celulare, cunoscute fiind : celulele β , cele mai numeroase (60—90%), sintetizează insulina, celulele α sînt de două tipuri : α_2 (nearghirofile), sintetizează glucagonul, α_1 (sau celulele delta) care sintetizează gastrine, alte tipuri celulare nu sînt excluse. Celulele β pot fi distruse selectiv prin alloxan, care prin combinație cu grupe thiol alterează permeabilitatea membranelor, cobaltul, care distruge celulele α este mai puțin selectiv, alterează și celulele exocrine.

Obținerea preparatelor pure de insulină în 1922 de Banting și Best și concomitent în țara noastră de Paulescu, a permis studiul structurii insulinei care a fost elucidată de Brown, Sanger și Kitai în 1955. Insulina (fig. 57), cu greutate moleculară 6 000 este un polipeptid cu 51 amino-acizi (a.a) format din 2 lanțuri A și B, cu 21 și 30 a.a., legate prin 2 punți disulfidice (7—7, 20—19), lanțul A posedînd și o punte disulfidică proprie (6—11). Cercetările au arătat diferențe în secvențe în raport cu specia. Primele preparate sintetice au fost obținute de Zahn și colab. (Aachen), 1959, de Katoyanis și colab. (Pittsburg) în 1963, iar sinteza totală de Kung Yuek-ting și colab. (Pekin), în 1965.

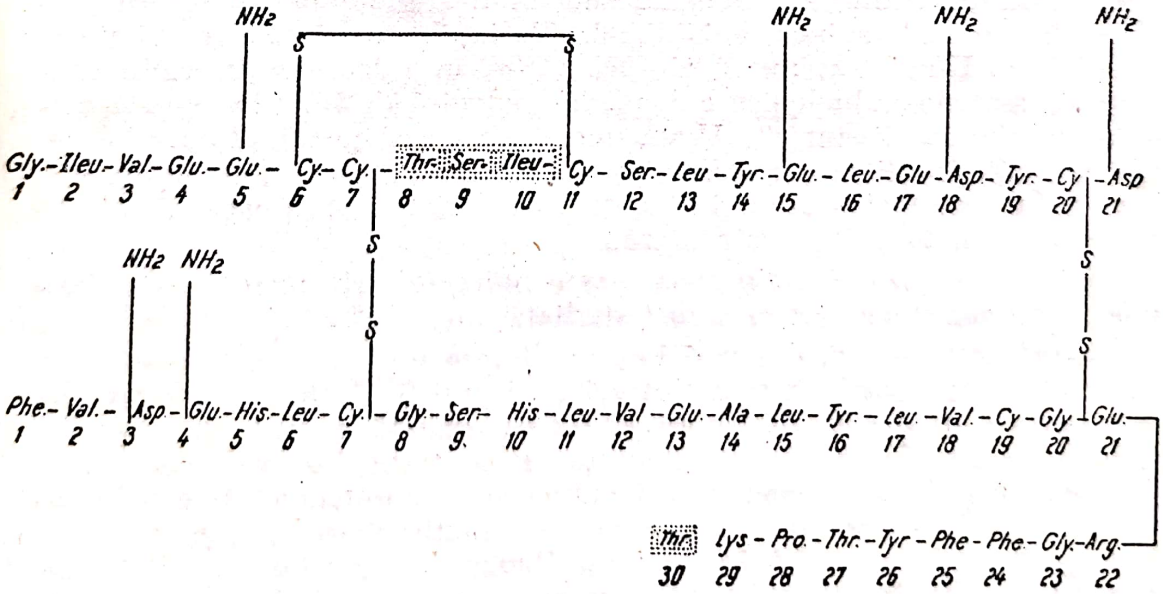


Fig. 57. Structura chimică a insulinei umane. Aminoacizii haşurați sînt specifici, diferă la alte specii (după Williams, R. H. ; 1968).

Scanned with OKEN Scanner

Insulina este sintetizată la nivelul ribozomilor, ca orice proteină specifică, după informaţia codificată transmisă prin ARN-ul mesager. Parte din insulina sintetizată este încorporată în granule formate din reticulul endoplasmic şi migrează spre membrana celulară cu care fuzionează. Membrana este ruptă şi granulaţiile sînt ejectate în spaţiul extracelular (proces de emiocitoză). Insulina eliberată din granule trece în capilare. Insulina neîncorporată este eliberată direct.

Existenţa unui precursor cu o singură catenă a fost sugerată de mai mulţi cercetători, Steiner în 1967 a reuşit să izoleze din celulele insulare o proteină cu greutate moleculară superioară insulinei. Cercetările ulterioare au arătat că această proteină este o proinsulină formată din 84 amino-acizi, un lanţ de 33 a.a., numit lanţul C, unind lanţurile A şi B. Proinsulina a fost identificată „big" insulinei izolate de Roth în 1968. Proinsulina reprezintă circa 5—15% (maximum 20%) din valoarea insulinei circulante. Valorile nu sînt modificate în diabet, sînt crescute în adenomul insular. Proinsulina apare să fie convertită în insulină la nivelul hepatic prin acţiunea tripsinkalicreinei.

În pancreasul uman, insulina este prezentă din a 20-a săptămînă a vieţii intrauterine. Pancreasul adult conţine circa 200 U insulină, secreţia zilnică fiind de 50 U sau 2 mgr (1 mgr = 24 U). Transportul plasmatic este insuficient elucidat, unele observaţii arătînd migrarea cu α globuline şi albumine. Insulina este metabolizată predominent la nivelul hepatic (50%) şi renal, dar şi în alte ţesuturi. Procesul de degradare include desfacerea legăturilor disulfidice, în prezenţa glutationului redus (GSH), sub acţiunea glutation-insulin-transhidrogenazei (GIT) (insulina + 2 GSH $\xrightarrow{GIT}$ ASH + BSH + GSSG). După clivaj lanţurile A şi B, eliberate sub formă redusă, sînt degradate în continuare de proteaze.

Pentru dozarea insulinei plasmatice au fost utilizate metode biologice „in vitro" bazate pe capacitatea hormonului de a creşte conţinutul glicogenului în muşchiul diafragmatic sau de a stimula metabolismul glucozei în ţesutul adipos epididimal. Variaţiile mari ale rezultatelor (40—2 000 μ U/ml în prima şi 20—800 μ U/ml în a doua), a determinat înlocuirea metodelor biologice cu radioimunologică (IRI). Prin această metodă valorile medii sînt 20 μ U/ml, unele neconcordanţe fiind datorite neomogenităţii insulinei circulante.

Secreţia insulinei poate fi influenţată de variaţi factori care stimulează eliberarea din depozit sau/şi sinteza.

Pentru a preciza efectele directe sau indirecte, prin modificarea glicemiei, acţiunea unor factori a fost studiată „in vivo" şi „in vitro".

Factorii stimulatori. Cel mai important este glucoza, acţionează direct atît asupra eliberării cît şi a sintezei de insulină. Astfel, la 2′ după administrarea i.v. a glucozei, se produce creşterea IRI-ei, ceea ce sugerează eliberarea din depozit, dacă stimulul se continuă, se produce o nouă creştere la 30′—60′, reprezintă insulina nou sintetizată. Alte zaharuri ca fructoza, manoza au de asemenea efect stimulator, riboza este mai puţin activă „in vitro". Acizii aminaţi : leucina, isoleucina, phenilalanina, methionina, prolina stimulează — prin mecanisme diferite — eliberarea insulinei, sensibilitatea la leucină avînd caracter familial. Stimulatori direcţi mai sînt : corpii cetonici, Ca, Mg, K.

Scanned with OKEN Scanner

Hormonii hiperglicemianți sînt de asemenea stimulatori, glucagonul are efect direct, dar majoritatea : hormonul de creștere, prolactina, cortisolul, tiroxina, au efect indirect prin creșterea glicemiei (efect slab „in vitro").

O deosebită importanță s-a acordat în ultimii ani hormonilor intestinali. Cercetările au arătat că funcția digestivă este dependentă de formarea și activarea enzimelor digestive care sînt sub controlul unor hormoni locali : gastrina, pancreozimina, glucagonul intestinal sau enteroglucagonul, secretine cu structură apropiată glucagonului. Acești factori intestinali apar importanți și în stimularea hormonilor necesari utilizării materialului absorbit, producere de energie sau depozitare sub formă de glicogen și trigliceride. Direct sau indirect, prin modificările glicemiei sau/și aminoacidemiei acționează în eliberarea insulinei și a glucagonului pancreatic.

Alți factori de stimulare sînt : excitarea vagală, anticorpii insulinici și factorii iatrogeni, grupul sulfonilureei care acționează asupra eliberării, iar în prezența glucozei, și asupra sintezei de insulină.

Factorii inhibitori sînt : insulina (feed-back negativ), catecholaminele care acționează prin receptorii α (vaso-constrictorii), vagotoomia și factorii care produc hipoglicemie : — starvarea — insuficiența hormonilor hiperglicemianți (hipofisari, corticosuprarenali, tiroidieni), factorii iatrogeni — diasoxida derivat al benzothiodiazidei care apare să inhibe eliberarea insulinei din granulații, manoheptuloza inhibitor al hexokinazei, deoxiglucoza etc.

Acțiunea insulinei : efectele majore sînt corelate stocajului de energie. Efectul hipoglicemiant este datorit stimulării transportului de glucoză în țesuturi, a utilizării glucozei prin activarea fosfokinazelor (în special glucokinazei), stimulării sintezei de glicogen prin activarea glicogensintetazei. Insulina inhibă activitatea fosfatazelor, opunîndu-se eliberării glucozei din ficat. În metabolismul proteic promovează transportul de aminoacizi și stimulează sinteza de proteine opunîndu-se proteolizei, în metabolismul lipidic stimulează sinteza de acizi grași și esterificarea lor, crește lipogeneza, inhibă lipoliza.

Cu toate că nu s-a demonstrat o acțiune a insulinei în sinteza mucopolizaharidelor (polimeri ai hexozaminei, acizilor uronici și esterilor sulfați, care formează cu proteinele glicoproteine), anomaliile acestui grup de hidrocarbonate în diabet sugerează intervenția hormonului la un nivel metabolic încă neprecizat.

Mecanismul de acțiune al insulinei este încă neclar, dar este puțin probabil să fie unic. Unele acțiuni în special hepatice sugerează o acțiune în sinteza de enzime. Acțiunile de opunere : antiglicogenolitică, antilipolitică apar să interfereze efectele hormonilor antagoniști, glicogenolitici și lipolitici, la nivelul sintezei sau degradării adenilatului ciclic.

Glucagonul este secretat la nivelul celulelor α_2. Are greutatea moleculară 3 485 și este format de un lanț polipeptidic (29 amino-acizi) cu configurația în L. Este degradat de diverse peptidaze specifice sau nespecifice : glucagonaze, carbo-peptidaze, leucin-amino-peptidaze etc. Secreția este stimulată de valorile glicemiei (hipoglicemiei), de variați amino-acizi, hormoni intestinali (pancreozimina), catecholamine (prin β receptori), factori iatrogeni (diasoxida). Este inhibată de insulină acizi grași — sulfoniluree. Acțiune majoră este hiperglicemiantă, produce : glicogenoliză,

Scanned with OKEN Scanner

efect similar adrenalinei (dar limitat la nivel hepatic), gluconeogeneză, urogeneză, cetogeneză, lipoliză. Mecanismul de acțiune implică activitatea adenil-ciclazei și formare de cAMP. Glucagonul stimulează eliberarea catecholaminelor, a somatotropului și a insulinei.

Raporturile dintre insulină și glucagon au fost studiate în ultimii ani în funcție de alimentație. În perioada digestiei sînt eliberați enterohormonii, concomitent crescînd valoarea glicemiei și a aminoacidemiei (creșterea acizilor grași plasmatici nu este semnificativă, ei fiind încorporați în chilomicroni). Pancreozimina și aminoacidemia stimulează secreția glucagonului pancreatic care la rîndul lui induce secreția insulinei, insulina fiind stimulată și de enterohormoni, de valorile crescute ale glicemiei și aminoacidemiei ca și de tonusul parasimpatic crescut în timpul digestiei. Insulina inhibă secreția glucagonului prin feedback negativ, și contracarează hiperglicemia și hiperaminoacidemia prin transportul glucozei și aminoacizilor în țesuturi.

În perioadele post- și interdigestive, creșterea tonusului adrenergic inhibă secreția insulinei și stimulează secreția glucagonului, cu acțiune glicogenolitică și lipolitică asemănătoare catecholaminelor, mobilizează rezervele de glucoză și acizi grași. Excesul secreției de glucagon este limitat prin creșterea acizilor grași liberi plasmatici. În perioadele de foame intervin și alți hormoni cu acțiune antagonistă insulinei, lipolitică sau gluconeogenetică ca GH, cortizolul.

2. Sindromul hipoinsulinic (diabetul zaharat)*

Tabloul clinic. De peste 20 ani, se utilizează clasificarea lui Lawrence care din punct de vedere clinic a grupat diabetul în : forma juvenilă, diabetul slab (lipo-atrofic) și forma de maturitate, diabetul gras (lipo-pletoric), incidența, semnele clinice și de laborator fiind diferite după formă. Diabetul juvenil are incidență mică (5% din diabetici), apare sub 30 ani, obișnuit în jurul pubertății, are debut acut, semne caracteristice (poliurie, polidipsie, polifagie), slăbire. Este foarte labil cu tendință la cetoză, la decompensare, rareori cu complicații vasculare. Valorile insulinei sînt scăzute sau absente, este sensibil la tratament cu insulină. Diabetul de maturitate este foarte frecvent (80—90% din diabetici), apare după 35—40 ani, debutul este insidios, simptomele caracteristice reduse sau absențe (rareori cetonurie), tendință la obezitate, complicații vasculare —microangiopatie sau/și ateroscleroză. Valorile insulinei sînt în limite normale sau scăzute, sensibilitatea la insulină redusă, răspuns favorabil la regim și preparate hipoglicemiante (sulfoniluree).

Împărțirea în diabetul juvenil și de maturitate este arbitrară, nu toți bolnavii putînd fi grupați într-o formă sau alta. OMS-ul a propus o altă clasificare necesară și pentru uniformizarea terminologiei :

1. Diabet potențial — diagnostic ipotetic pe baze mai mult anamnestice.

---

* prezentarea succintă, diabetul fiind tratat și în manualele de medicină internă.

Scanned with OKEN Scanner

2. Diabet latent — toleranța la glucoză normală, răspuns anormal la proba cortison-glucoză.

3. Diabet asimptomatic, subclinic sau chimic — toleranța la glucoză anormală, lipsesc alte semne.

4. Diabet clinic, manifest.

Examenele de laborator: hiperglicemia à jeun, glicosuria, sînt caracteristice diabetului manifest. Evidențierea diabetului asimptomatic necesită probe dinamice. Una din probele simple este cercetarea glicemiei post-prandiale, la 2 ore sau *testul oral al toleranței la glucoză (TTG)*. Se administrează à jeun 100 g glucoză sau 1,75 g/kilo corp greutate ideală, se cercetează glicemia înainte și la interval de 1 și 2 ore. Recoltarea trebuie făcută în venă, sîngele capilar (din deget) fiind mai mult arterial. Ca valori normale se acceptă glicemia à jeun 110 mg/100 ml, la 1 oră 170, la 2 ore 120 (valorile după 1 și 2 ore să nu depășească 300). În diabet, piscul la 1 oră este crescut și revenirea întîrziată. În unele cazuri riposta insulinică poate fi tardivă și este necesară urmărirea glicemiei 4—5 ore. *În testul intra venos*, se injectează 25 g glucoză în 50 ml apă, glicemia se cercetează înainte și la intervale de 5′—10′ timp de o oră. Se poate cerceta concomitent și IRI. *Testul cortizon-glucoză* este utilizat pentru depistarea diabetului latent, cortizonul prin acțiunea hiperglicemiantă crescînd solicitarea insulinei, pune în evidență defectul de compensare. Cortizonul se administrează în 2 doze de cîte 50 mg, cu 8 ore 1/2 și 2 și 1/2 ore înainte de administrarea orală a glucozei (se poate utiliza și dexamethasonul în doze de 3 mg.) Testul nu se aplică la gravide și vîrstnici.

Testul la tolbutamidă servește în 3 scopuri : cercetării rezervelor de insulină, eficienței terapeutice, evidențierii unui insulinon. Tolbutamida se administrează i.v. (1 g în 20 ml apă distilată) sau oral (2 g asociate bicarbonatului de Na). Se cercetează glicemia înainte și la 20′, 30′ de la administrare, normal scăderea glicemiei este cu 60%. Nu există totdeauna un paralelism între testul toleranței la glucoză și testul la tolbutamidă, primul fiind anormal și al doilea normal în sindromele endocrine hiperglicemiante, obezitate, afecțiuni hepatice etc. Prin *testul la insulină*, sau insulin-glucoză (insulina i.v. 0,1 U/kilo corp greutate ideală), se apreciază sensibilitatea la acest hormon.

Etiologie. Varietatea cauzelor care pot induce alterări ale funcției pancreasului insular, ca și varietatea formelor clinice, ridică problema încadrării diabetului ca entitate sau sindrom, ca o deviere cantitativă sau și calitativă de la normal.

Diabetul apare prin excelență o boală familială, dar defectul și modul de transmisie este neclar. Observațiile susțin un defect autosomal cu transmisie recesivă și penetrație scăzută. Teoria multifactorială sugerată este de asemenea susținută. Apariția în tot cursul vieții ca și varietatea formelor clinice în aceeași familie, sugerează că expresia este în funcție de diferiți factori endo- și exogeni care cresc solicitarea insulinei și epuizează mecanismul compensator.

Valance Owen a sugerat în diabetul esențial, ca defect autosomal cu transmisie dominantă, excesul unui antagonist plasmatic al insulinei, sinalbumina, ipoteză încă în discuție.

Scanned with OKEN Scanner

2. Diabet latent — toleranţa la glucoză normală, răspuns anormal la proba cortison-glucoză.

3. Diabet asimptomatic, subclinic sau chimic — toleranţa la glucoză anormală, lipsesc alte semne.

4. Diabet clinic, manifest.

Examenele de laborator: hiperglicemia à jeun, glicosuria, sînt caracteristice diabetului manifest. Evidenţierea diabetului asimptomatic necesită probe dinamice. Una din probele simple este cercetarea glicemiei post-prandiale, la 2 ore sau *testul oral al toleranţei la glucoză (TTG).* Se administrează à jeun 100 g glucoză sau 1,75 g/kilo corp greutate ideală, se cercetează glicemia înainte şi la interval de 1 şi 2 ore. Recoltarea trebuie făcută în venă, sîngele capilar (din deget) fiind mai mult arterial. Ca valori normale se acceptă glicemia à jeun 110 mg/100 ml, la 1 oră 170, la 2 ore 120 (valorile după 1 şi 2 ore să nu depăşească 300). În diabet, piscul la 1 oră este crescut şi revenirea întîrziată. În unele cazuri riposta insulinică poate fi tardivă şi este necesară urmărirea glicemiei 4—5 ore. *În testul intra venos,* se injectează 25 g glucoză în 50 ml apă, glicemia se cercetează înainte şi la intervale de 5′—10′ timp de o oră. Se poate cerceta concomitent şi IRI. *Testul cortizon-glucoză* este utilizat pentru depistarea diabetului latent, cortizonul prin acţiunea hiperglicemiantă crescînd solicitarea insulinei, pune în evidenţă defectul de compensare. Cortizonul se administrează în 2 doze de cîte 50 mg, cu 8 ore 1/2 şi 2 şi 1/2 ore înainte de administrarea orală a glucozei (se poate utiliza şi dexamethasonul în doze de 3 mg.) Testul nu se aplică la gravide şi vîrstnici.

Testul la tolbutamidă serveşte în 3 scopuri : cercetării rezervelor de insulină, eficienţei terapeutice, evidenţierii unui insulinon. Tolbutamida se administrează i.v. (1 g în 20 ml apă distilată) sau oral (2 g asociate bicarbonatului de Na). Se cercetează glicemia înainte şi la 20′, 30′ de la administrare, normal scăderea glicemiei este cu 60%. Nu există totdeauna un paralelism între testul toleranţei la glucoză şi testul la tolbutamidă, primul fiind anormal şi al doilea normal în sindromele endocrine hiperglicemiante, obezitate, afecţiuni hepatice etc. Prin *testul la insulină,* sau insulin-glucoză (insulina i.v. 0,1 U/kilo corp greutate ideală), se apreciază sensibilitatea la acest hormon.

Etiologie. Varietatea cauzelor care pot induce alterări ale funcţiei pancreasului insular, ca şi varietatea formelor clinice, ridică problema încadrării diabetului ca entitate sau sindrom, ca o deviere cantitativă sau şi calitativă de la normal.

Diabetul apare prin excelenţă o boală familială, dar defectul şi modul de transmisie este neclar. Observaţiile susţin un defect autosomal cu transmisie recesivă şi penetraţie scăzută. Teoria multifactorială sugerată este de asemenea susţinută. Apariţia în tot cursul vieţii ca şi varietatea formelor clinice în aceeaşi familie, sugerează că expresia este în funcţie de diferiţi factori endo- şi exogeni care cresc solicitarea insulinei şi epuizează mecanismul compensator.

Valance Owen a sugerat în diabetul esenţial, ca defect autosomal cu transmisie dominantă, excesul unui antagonist plasmatic al insulinei, sinalbumina, ipoteză încă în discuţie.

Scanned with OKEN Scanner

Diabetul secundar întîlnit în unele sindrome endocrine sau metabolice, se consideră de asemenea că poate fi datorit nu numai epuizării celulelor β prin suprasolicitarea hormonului hiperglicemiant (hormonul de creștere, cortisol, glucagon, adrenalină, tiroxină) sau ingestiei excesive (obezitate), cît și incapacității de compensare printr-un defect inițial al insulinogenezei.

Diabetul autoimun primar sugerat de o observație necropsică ca și de observația asociației diabetului cu alte afecțiuni endocrine autoimune (sindrom Schmidt) nu este încă demonstrat.

Alte cauze ale diabetului dobîndit sînt : chirurgicale (pancreatectomie), toxi-infecțioase, pancreatite, în special virale sau reacțiile imunologice determinate de virusuri etc. În aceste cazuri putînd fi alterate și alte funcții pancreatice.

Patogenia. În absența insulinei se produc tulburări la nivelul tuturor țesuturilor cu predominența în țesutul muscular, adipos și hepatic. În țesutul muscular descrește transportul și utilizarea glucozei, crește utilizarea acizilor grași și corpilor cetonici, descrește sinteza de proteine și crește eliberarea acizilor aminați. În țesutul adipos descrește utilizarea glucozei, scad depozitele de trigliceride, crește lipoliza și valorile plasmatice ale acizilor grași liberi, care vor fi preluați și degradați în ficat. În ficat scade captarea glucozei, scade producerea de acetil CoA necesar metabolismului intermediar, crește glicogeneza și glicogenoliza, crește eliberarea glucozei, crește captarea de acizi grași, scade lipogeneza și crește cetogeneza, crește eliberarea de corpi cetonici.

Această alterare metabolică în țesuturile majore de depozit și consum a sugerat lui Randle ipoteza că în menținerea homeostaziei calorice intervine un mecanism metabolic periferic. Autorul a susținut ipoteza pe baza dinamicei corelative dintre cele două substrate energetice majore : glucoza și acizii grași și a două țesuturi importante : muscular și adipos. În hipoglicemia (à jeun) se eliberează acizii grași din trigliceride prin carență de α glicerofosfat, utilizarea acizilor grași în mușchi, împiedicînd utilizarea glucozei ; procesul este invers în hiperglicemie (alimentație). După acest autor în diabet, defectul ar putea fi în țesutul muscular, care utilizează preferențial acizii grași chiar în prezența unei glicemii și insulinemii adecvate.

Evoluția și complicațiile diabetului. Severitatea diabetului este în funcție de gradul insuficienței insulinice, de factorii de suprasolicitare metabolică, fiziologică sau patologici. Diabetul se agravează în perioada pubertății și sarcinii, ca și în cadrul variatelor noxe, situații care se însoțesc obișnuit și de secreția crescută a hormonilor hiperglicemianți (h de creștere, cortisol, catecholamine).

Complicațiile diabetului sînt acute și cronice. Din cele acute, cea mai importantă este *coma ceto-acidozică* cu incidența crescută în diabetul sever, juvenil. Este datorită persistenței hiperglicemiei la valori mari, apariției diurezei osmotice cu pierdere de Na și Cl, deshidratării extra- și intracelulare, exagerării tulburărilor metabolice : lipoliza însoțită de hiperlipemie și hipercetonemie, creșterea glucogenezei și proteolizei, acumularea de metabolite care reduc bicarbonatul și scad pH-ul sanguin. Starea se agravează în funcție de apariția insuficienței renale și accentuării acidozei

Diabetul secundar întîlnit în unele sindrome endocrine sau metabolice, se consideră de asemenea că poate fi datorit nu numai epuizării celulelor β prin suprasolicitarea hormonului hiperglicemiant (hormonul de creştere, cortisol, glucagon, adrenalină, tiroxină) sau ingestiei excesive (obezitate), cît şi incapacităţii de compensare printr-un defect iniţial al insulinogenezei.

Diabetul autoimun primar sugerat de o observaţie necropsică ca şi de observaţia asociaţiei diabetului cu alte afecţiuni endocrine autoimune (sindrom Schmidt) nu este încă demonstrat.

Alte cauze ale diabetului dobîndit sînt : chirurgicale (pancreatectomie), toxi-infecţioase, pancreatite, în special virale sau reacţiile imunologice determinate de virusuri etc. În aceste cazuri putînd fi alterate şi alte funcţii pancreatice.

Patogenia. În absenţa insulinei se produc tulburări la nivelul tuturor ţesuturilor cu predominenţa în ţesutul muscular, adipos şi hepatic. În ţesutul muscular descreşte transportul şi utilizarea glucozei, creşte utilizarea acizilor graşi şi corpilor cetonici, descreşte sinteza de proteine şi creşte eliberarea acizilor aminaţi. În ţesutul adipos descreşte utilizarea glucozei, scad depozitele de trigliceride, creşte lipoliza şi valorile plasmatice ale acizilor graşi liberi, care vor fi preluaţi şi degradaţi în ficat. În ficat scade captarea glucozei, scade producerea de acetil CoA necesar metabolismului intermediar, creşte glicogeneza şi glicogenoliza, creşte eliberarea glucozei, creşte captarea de acizi graşi, scade lipogeneza şi creşte cetogeneza, creşte eliberarea de corpi cetonici.

Această alterare metabolică în ţesuturile majore de depozit şi consum a sugerat lui Randle ipoteza că în menţinerea homeostaziei calorice intervine un mecanism metabolic periferic. Autorul a susţinut ipoteza pe baza dinamicei corelative dintre cele două substrate energetice majore : glucoza şi acizii graşi şi a două ţesuturi importante : muscular şi adipos. În hipoglicemia (à jeun) se eliberează acizii graşi din trigliceride prin carenţă de α glicerofosfat, utilizarea acizilor graşi în muşchi, împiedicînd utilizarea glucozei ; procesul este invers în hiperglicemie (alimentaţie). După acest autor în diabet, defectul ar putea fi în ţesutul muscular, care utilizează preferenţial acizii graşi chiar în prezenţa unei glicemii şi insulinemii adecvate.

Evoluţia şi complicaţiile diabetului. Severitatea diabetului este în funcţie de gradul insuficienţei insulinice, de factorii de suprasolicitare metabolică, fiziologică sau patologici. Diabetul se agravează în perioada pubertăţii şi sarcinii, ca şi în cadrul variatelor noxe, situaţii care se însoţesc obişnuit şi de secreţia crescută a hormonilor hiperglicemianţi (h de creştere, cortisol, catecholamine).

Complicaţiile diabetului sînt acute şi cronice. Din cele acute, cea mai importantă este *coma ceto-acidozică* cu incidenţa crescută în diabetul sever, juvenil. Este datorită persistenţei hiperglicemiei la valori mari, apariţiei diurezei osmotice cu pierdere de Na şi Cl, deshidratării extra- şi intracelulare, exagerării tulburărilor metabolice : lipoliza însoţită de hiperlipemie şi hipercetonemie, creşterea glucogenezei şi proteolizei, acumularea de metabolite care reduc bicarbonatul şi scad pH-ul sanguin. Starea se agravează în funcţie de apariţia insuficienţei renale şi accentuării acidozei

Scanned with OKEN Scanner

metabolice care antrenează pierderea K, Mg și fosfatului intracelular, mărind deshidratarea și alterînd funcția cardiacă și activitatea sistemului nervos central. *Coma hiperosmolară necetonică* este mai rară, se întîlnește la vîrstnici, hiperglicemia antrenează diureza osmotică și hiperosmolalitatea, dar aceasta nu este corectată din cauza ingestiei reduse de lichide ; apariția insuficienței renale și oliguriei accentuează hiperosmolalitatea. *Acidoza lactică* poate fi o altă complicație.

Complicațiile cronice, frecvente în diabetul de maturitate, sînt vasculare. Unele leziuni sînt nespecifice, de tipul ateromatozei și arteriosclerozei, altele specifice — microangiopatia diabetică. În microangiopatie, leziunile care apar la nivelul vaselor mici, arteriolelor, capilarelor și venulelor se caracterizează prin proliferare endotelială, îngroșarea membranei bazale și acumulare de material hialin. Mecanismul de producere a leziunilor este neclar, se sugerează : a) tulburare în metabolismul glicoproteic secundară metabolismului glucidic ; b) tulburare asociată, care poate precede apariția diabetului ; c) proces autoimun. Microangiopatia este răspunzătoare de complicațiile majore ale diabetului : retinopatia, nefropatia și neuropatia diabetică.

Tratament. Independent de gradul insuficienței insulinice, *regimul* — conținutul caloric adaptat menținerii greutății ideale cu reducerea hidrocarbonatelor (pînă la 30% din totalul de calorii) și *exercițiul fizic*, pentru creșterea utilizării glucozei, sînt absolut necesare. În raport cu gradul insuficienței, tratamentul va fi de substituție sau de stimulare a secreției insulinice. În tratamentul de substituție, după echilibrarea bolnavului, idealul este utilizarea preparatelor cu acțiune de durată astfel, a insulinei lente (mixtură semilentă și ultralentă 30 : 70), cu efect maximal 8—12 ore și persistența unor efecte slabe 18—24 ore. Necesarul de insulină după pancreatectomie este de 26—46 U/24 ore, în diabet necesarul este mai mare, probabil datorită prezenței sau excesului de glucagon, hormon hiperglicemiant. După unele observații recente, hiperglucagonemia este prezentă în diabet, fiind interpretată ca o alterare asociată.

Complicațiile majore ale tratamentului cu insulină rămîne hipoglicemia și rezistența la insulină. Prima este datorită regimului inadecvat sau dozelor mari de insulină (în special lentă), inclusiv a celor administrate în cazurile cu rezistență la insulină. Rezistența este datorită apariției anticorpilor la insulină. Cauza antigenității insulinei este neprecizată, a fost corelată diferențelor în secvențele de amino-acizi în raport cu specia, greutății moleculare, volumului molecular și altor cauze ca : solubilității preparatelor (insulina bovină cu solubilitate mai mică față de cea porcină), impurității preparatelor, conservării îndelungate etc.

Anticorpii sînt de două tipuri, unii care evocă manifestări alergice, aparțin clasei Ig A, alții neutralizanți, care determină rezistența, aparțin clasei Ig G dar și Ig D, Ig M. La bolnavii fără rezistență la insulină, capacitatea de legare este de 10 U/l, în cazurile cu rezistență poate crește la 50—500 U/l.

Compușii sulfonilureei de tipul tolbutamidei, acetohexamidei, chlorpropamidei, glibenclamidei cu formula de bază $R_1—SO_2—NH—C—NH—R_2$ sau tolazamidei cu o variantă a R_2, sînt utilizați în cazurile cu rezerve insulinice. Compușii nu au efect în pancreatectomii sau după distrugerea celulelor β . Stimulează eliberarea și sinteza insulinei și au efectele insulinei.

Scanned with OKEN Scanner

metabolice care antrenează pierderea K, Mg și fosfatului intracelular, mărind deshidratarea și alterînd funcția cardiacă și activitatea sistemului nervos central. *Coma hiperosmolară necetonică* este mai rară, se întîlnește la vîrstnici, hiperglicemia antrenează diureza osmotică și hiperosmolalitatea, dar aceasta nu este corectată din cauza ingestiei reduse de lichide ; apariția insuficienței renale și oliguriei accentuează hiperosmolalitatea. *Acidoza lactică* poate fi o altă complicație.

Complicațiile cronice, frecvente în diabetul de maturitate, sînt vasculare. Unele leziuni sînt nespecifice, de tipul ateromatozei și arteriosclerozei, altele specifice — microangiopatia diabetică. În microangiopatie, leziunile care apar la nivelul vaselor mici, arteriolelor, capilarelor și venulelor se caracterizează prin proliferare endotelială, îngroșarea membranei bazale și acumulare de material hialin. Mecanismul de producere a leziunilor este neclar, se sugerează : a) tulburare în metabolismul glicoproteic secundară metabolismului glucidic ; b) tulburare asociată, care poate precede apariția diabetului ; c) proces autoimun. Microangiopatia este răspunzătoare de complicațiile majore ale diabetului : retinopatia, nefropatia și neuropatia diabetică.

Tratament. Independent de gradul insuficienței insulinice, *regimul* — conținutul caloric adaptat menținerii greutății ideale cu reducerea hidrocarbonatelor (pînă la 30% din totalul de calorii) și *exercițiul fizic*, pentru creșterea utilizării glucozei, sînt absolut necesare. În raport cu gradul insuficienței, tratamentul va fi de substituție sau de stimulare a secreției insulinice. În tratamentul de substituție, după echilibrarea bolnavului, idealul este utilizarea preparatelor cu acțiune de durată astfel, a insulinei lente (mixtură semilentă și ultralentă 30 : 70), cu efect maximal 8—12 ore și persistența unor efecte slabe 18—24 ore. Necesarul de insulină după pancreatectomie este de 26—46 U/24 ore, în diabet necesarul este mai mare, probabil datorită prezenței sau excesului de glucagon, hormon hiperglicemiant. După unele observații recente, hiperglucagonemia este prezentă în diabet, fiind interpretată ca o alterare asociată.

Complicațiile majore ale tratamentului cu insulină rămîne hipoglicemia și rezistența la insulină. Prima este datorită regimului inadecvat sau dozelor mari de insulină (în special lentă), inclusiv a celor administrate în cazurile cu rezistență la insulină. Rezistența este datorită apariției anticorpilor la insulină. Cauza antigenității insulinei este neprecizată, a fost corelată diferențelor în secvențele de amino-acizi în raport cu specia, greutății moleculare, volumului molecular și altor cauze ca : solubilității preparatelor (insulina bovină cu solubilitate mai mică față de cea porcină), impurității preparatelor, conservării îndelungate etc.

Anticorpii sînt de două tipuri, unii care evocă manifestări alergice, aparțin clasei Ig A, alții neutralizanți, care determină rezistența, aparțin clasei Ig G dar și Ig D, Ig M. La bolnavii fără rezistență la insulină, capacitatea de legare este de 10 U/1, în cazurile cu rezistență poate crește la 50—500 U/1.

Compușii sulfonilureei de tipul tolbutamidei, acetohexamidei, chlorpropamidei, glibenclamidei cu formula de bază $R_1—SO_2—NH—C—NH—R_2$ sau tolazamidei cu o variantă a R_2, sînt utilizați în cazurile cu rezerve insulinice. Compușii nu au efect în pancreatectomii sau după distrugerea celulelor β . Stimulează eliberarea și sinteza insulinei și au efectele insulinei.

Scanned with OKEN Scanner

Phenilbiguadininele (PEBG) sînt asociate tratamentului insulinic în cazurile cu fluctuaţii mari ale glicemiei. Sînt contraindicate în cazurile cu tendinţă la ceto-acidoză, cresc glicoliza anaerobă şi producerea de lactat, diminuă secreţia de insulină.

Hiperinsulinismul

Tabloul clinic. Caracteristic hipoglicemiei, apare cînd glicemia scade sub 60 mgr/100 ml, uneori şi în denivelările bruşte ale glicemiei. Simptomele pot fi grupate în două categorii, *fenomenele minore :* tremurături, palpitaţii, transpiraţie, anxietate, slăbiciune, uneori foame, fenomene asemănătoare crizelor adrenergice, interpretate ca datorite secreţiei compensatorii a hormonilor hiperglicemianţi şi *fenomene majore* cerebrale : cefalee, somnolenţă, tulburări de memorie, stări confuzionale, comportament psihotic, convulsii, comă, datorită neuroglicopeniei. Stările hipoglicemice prelungite pot determina, în special la copii, leziuni nervoase ireversibile.

Diagnosticul : prin teste de stimulare a secreţiei insulinice : proba la foame, toleranţa la glucoză, proba la tolbutamidă, care pot provoca atacuri de hipoglicemie. Se asociază dozarea IRI, care poate diferenţia hiperinsulinismul de hipoglicemiile de alte cauze.

După Wright şi colaboratorii, proba la foame poate fi pozitivă în hipoglicemiile din unele afecţiuni hepatice ca ciroza portală, în malnutriţiile severe, unele glicogeneze (tip I, III, VI, VII), în hipoglicemiile infantile — neonatală tranzitorie (la prematuri şi în suferinţele foetale în care glicogenul hepatic şi valorile insulinei sînt reduse), hipoglicemia idiopatică, leucin-sensibilă şi cetotică. Proba toleranţei la glucoză poate fi modificată în sindromul postgastrectomie şi în hipoglicemiile reactive esenţiale. Hipoglicemiile mai pot fi datorate insuficienţei glucagonice, unor endocrinopatii — hipopituitarism şi insuficienţa corticosuprarenală cu secreţie de insulină redusă, factorilor toxici astfel, alcoolului deprimant al gluconeogenezei.

Etiopatogenie : hiperinsulinismul poate fi datorit unui adenom sau carcinom insular, dar şi tumorilor voluminoase extrapancreatice, în special de tipul fibrosarcomelor. În aceste din urmă cazuri s-a sugerat secreţia de către tumoră a unui factor hipoglicemiant, similar insulinei, neexcluzîndu-se o hipoglicemie indusă prin captarea crescută a glucozei la nivelul tumorii. Hiperplazia insulară se întîlneşte la noi născuţi din mame diabetice şi în unele cazuri de hipoglicemii idiopatice. Hiperinsulinismul poate fi şi iatrogen (insulină, tolbutamidă).

Crize minore de tip adrenergic au fost interpretate ca datorite eliberării adrenalinei prin hipoglicemie, dar experimental apar şi la animalele cu medulo-suprarenala extirpată. Crizele majore, cerebrale, sînt datorite scăderii consumului de O_2 paralel cu valorile glicemiei (ţesutul nervos utilizează preferenţial ca material energetic glucoza, mai puţin corpii cetonici), depleţiei de compuşi energo-fosfaţi necesari transportului de electroliţi, alterării sintezei de proteine şi lipide. Ariile nervoase apar interesate succesiv după evoluţia filogenetică, cele mai sensibile la hipoglicemie fiind cele dezvoltate tardiv.

Tratamentul. În adenomele insulare ca şi în carcinomele intra- şi extrapancreatice tratamentul este chirurgical. În celelalte cazuri de hiperinsulinism se tratează cauzele.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. Dillon, S. R., *Endocrinology.* Lea and Febiger, Philadelphia, 1973, 47.
2. Federlin, K., *Immunopathology of insulin.* Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 1971.
3. Howat, H. T., *Biochemical Disorders in Human Disease.* Ed. R.H.S. Thompson and I.D.P. Wooton, J.A. Churchill, London, 1970, 703.
4. Mincu, I., *Diabetul zaharat şi obezitatea.* Editura medicală, Bucureşti, 1969.
5. Taylor, K. W., *Diabetes and Related Disorders. Clinics in Endocrinology and Metabolism.* Ed. D. A. Pyke, W. B. Saunders Company LTD, 1972, vol. 1, no. 3, 601.

Capitolul XII

PATOLOGIA ENDOCRINĂ A OBEZITĂŢII

Obezitatea umană este o boală complexă endocrină şi metabolică manifestată prin : hiperinsulinism, hiperglucagonism, hipercortizolism, hipogonadism, hipotiroidie, hiposomatotropism şi consecutiv hiperlipogeneză la nivelul ţesutului adipos şi arterial cu apariţia progresivă şi agravantă a creşterii ponderale, a tulburării homeostaziei lipidice (hiperlipidimie), glicemie (hiperglicemie) şi aminoacidemiei (hiperaminoacidemiei). Aceste tulburări produc complicaţii vasculare şi viscerale care duc la scăderea capacităţii de muncă şi scurtarea duratei medii de viaţă.

Factorii etiologici implicaţi sînt : supraalimentaţia, stressul psihic, prînzuri rare, sarcina şi uneori leziunile centrilor hipotalamici care reglează ingestia de alimente.

Sindromul hiperinsulinic se manifestă prin : foame accentuată, irascibilitate cu depresiune sau anxietate, cefalee, ameţeli, scăderea puterii de concentrare, creşterea ponderală progresivă. Hormonal, creşterea secreţiei de insulină, a insulinemiei de bază şi după stimulul glucidic sau proteic. La nivelul pancreasului apare o hiperplazie insulară. Rezistenţa la insulina endogenă se manifestă prin creşterea progresivă a glicemiei de bază şi după încărcare la glucoză, ducînd la diabet cu insulinemie crescută. Secreţia de glucagon este de asemenea crescută, în condiţii de bază şi după testele hipoglicemice.

Sindromul hipercortizolic se manifestă prin foame, creştere ponderală, striuri roşii pe abdomen, coapse, rădăcina membrelor şi creşterea tensiunii arteriale. Uneori tabloul clinic poate lua aspectul cushingoid atît la copil cît şi la adult manifestat prin creştere ponderală mai accelerată cu dispoziţia ţesutului adipos la faţă, trunchi, ceafă, rădăcina membrelor,

Scanned with OKEN Scanner

striuri mai numeroase și apariția mai timpurie a diabetului zaharat. Hormonal, creșterea secreției de ACTH și cortizol, cu menținerea ritmului circadian și a supresibilității corticotrope la doze mici de dexamethasone (2 mg/zi timp de 2 zile).

Hipogonadismul se manifestă la femeie prin tulburări menstruale, involuția uterină, mastodinii premenstruale, macromastie, frigiditate și sterilitate.

La bărbat hipogonadismul se manifestă prin erecții insuficiente și rare, ejaculări precoce cu oligoastenospermie, mergînd pînă la anerecție. La copiii obezi apare frecvent o întîrziere a pubertății la ambele sexe manifestată prin infantilism genital moderat și întîrzierea menarhiei la fetiță. Hormonal : hipogonadotropism pe FSH și mai accentuat pe LH la amîndouă sexele. La femee scăderea secreției de progesteronă la început și mai tîrziu și de estrogeni, iar la bărbat scăderea secreției de testosteron. La amîndouă sexele apare — în majoritatea cazurilor — scăderea androgenilor corticosuprarenali în special a dehidroizoandrosteronului.

Hipotiroidia se manifestă prin : tegumente uscate și uneori infiltrate, somnolență, scăderea memoriei, frilozitate, constipație. Hormonal : scăderea secreției de hormon tireotrop și hormoni tiroidieni, a radioiodocaptării și a metabolismului bazal cu răspuns pozitiv la tireotropul exogen. Hipotiroidia în majoritatea cazurilor este frustă și oligosimptomatică.

Hiposomatotropismul se manifestă prin : scăderea secreției de somatotrop și lipsă de răspuns la stimulii hipoglicemici. În obezitate nu apare însă o întîrziere a creșterii saturale la copii așa cum se observă la boala Cushing.

În obezitate apare o hipersecreție a hormonilor gastrointestinali (gastrină, secretină, pancreozimin) care amplifică răspunsul secreției insulinice în momentul cînd alimentele vin în contact cu mucoasa gastrointestinală. La adult dereglările hormonale ale obezității pot induce apariția tumorii hipofizare cromofobe.

Sindromul metabolic se manifestă prin : creșterea sintezei de acid dezoxiribonucleic (DNA) în țesutul adipos, receptivitate mai mare la insulină și cortizol, hiperaminoacidemie, dereglări ale metabolismului țesutului adipos, hidrocarbonat și lipidic.

Există de asemenea o intensificare a căilor de metabolizare a glucozei spre lipogeneză (glicoliză, șunt pentozic, alfaglicerofosfat și acetat, sinteza acizilor grași și cuplare cu alfaglicerofosfat, sinteza de trigliceride) care se depun în țesutul adipos, contribuind la hipertrofia și hiperplazia acestuia.

Tulburările metabolismului lipidic : creșterea acizilor grași liberi circulanți, trigliceridelor, betalipoproteinelor, colesterolului, lipidelor totale cu cetonemie normală.

Tulburările metabolismului hidrocarbonat : dereglarea mecanismului de feed-back (insulină-glicemie), rezistență la insulina endogenă hiperglicemie treptată în prezența insulinemiei crescute.

Tulburările metabolismului proteic : creșterea amnioacidemiei care stimulează și mai mult secreția de insulină și glucagon.

Aceste tulburări metabolice sînt evidente la nivelul organelor și țesuturilor, peretelui capilar și arterial determinînd îngroșarea membranei bazale a capilarului și depunere de lipide în intima arterelor care induc cardiopatie coronariană, hipertensiune arterială și accidentele vasculare consecutive.

Scanned with OKEN Scanner

La nivelul sistemului venos : varicoză în special la membrele inferioare complicată cu ulcer varicos și tromboză. Tulburări ale funcțiilor hepatice, renale, tractului digestiv, calculoză renală și hepatică.

La nivelul sistemului nervos : dereglări ale nucleilor ventromediali determinînd foame accentuată, însoțită de depresie și anxietate, care coincid cu denivelări ale glicemiei.

Psihosindromul bolnavilor obezi se manifestă prin : anxietate, insomnii nocturne și somnolență diurnă, irascibilitate, hiperfagie apropiată de toxicomanie, tulburări psihosexuale, tulburări ale activității.

Patogenia dereglărilor din obezitate este incomplet elucidată.

Boala poate apărea prin : dereglări funcționale ale centrilor hipotalamici care reglează foamea cu apariția hipersecreției de insulină, prin stimulare directă vagală, foame accentuată și ingestie crescută de alimente glucidice și proteice și treptat a hipertrofiei și hiperplaziei insulare. Boala este în stadiu de hiperinsulinism care produce hiperlipogeneză la nivelul țesutului adipos, scăderi severe ale glicemiei cu descărcări de catecholamine și glucagon, de ACTH și cortizol care au efect hiperglicemiant.

Progresiv apare o hipertonie pe axa ACTH cu apariția secundară a sindromului hipercortizolic care accentuează lipogeneza, creșterea ponderală, dispoziția centripetă a adipozității, apariția striurilor roșii, hipertensiunea arterială, rezistența la insulina endogenă cu creșterea glicemiei, apariția progresivă a diabetului zaharat, inhibiția somatotropă, gonadotropă și tireotropă cu apariția hiposomatotropismului hormonal, hipogonadismului și a hipotiroidiei.

Boala evoluează în trei stadii : 1. *Stadiul neurogen și endocrinopat* manifestat prin apariția dereglărilor hipotalamice, a foamei și a tulburărilor endocrine menționate, apariția procesului de hiperlipogeneză și a creșterii accentuate în greutate.

2. *Stadiul complicațiilor metabolice* (diabetogen și aterogen) : creșterea aminoacidemiei, lipidelor circulante, glicemiei, diabet zaharat, ateroscleroză progresivă, boală varicoasă.

3. *Stadiul de visceralizare :* visceropatie cardiovasculară, pulmonară, hepatică, a tractului intestinal, renală care se termină prin insuficiență cardiacă și pulmonară, infarct miocardic, tulburări de tranzit intestinal, diabet zaharat cetogen și slăbire accentuată în greutate.

Tratamentul este profilactic și curativ. Tratamentul profilactic : ingestie alimentară controlată, ritm al prînzurilor la 4 ore, reducerea stereotipului alimentar.

Depistarea stadiului incipient cînd excesul ponderal depășește 3—5 kg și aplicarea regimului hipocaloric de 600 calorii alternat cu zile de post.

Cînd greutatea depășește 10 kg : tratament spitalizat, cu reducerea greutății la nivel normal sau, dacă excesul ponderal este mare, reducerea greutății cu 20—30 kg și menținerea ei timp de 6 luni, apoi trecerea la o altă reducere de 20—30 kg a greutății, pînă la nominalizare. Bolnavul trebuie să-și controleze zilnic starea ponderală pentru a preveni o creștere necontrolată. Reactivitatea hiperinsulinică și hipercortizolică la stimulii alimentari nu dispare nici după 1—2 ani de la normalizarea greutății. Acest fenomen explică revenirea rapidă la greutatea inițială, cînd starea ponderală nu este controlată zilnic.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul diabetului zaharat necetogen : nu trebuie tratat cu insulină ci prin regim hipocaloric, sulfamide hipoglicemiante și fenformin, compus care inhibă absorbția excesivă a principiilor alimentare. Apariția diabetului zaharat cetogen necesită aplicarea tratamentului cu insulină. Apariția complicațiilor viscerale necesită tratamentul adecvat al afecțiunii respective.

Bibliografie

1. Eșanu C., Oprescu M., Mitrache L., Cristoveanu A., Tache A., Klepsch I. A clinical form of hypercortisolism differing from Cushing syndrome. Rev. Roum. Endocrinol., 1968, 4, 267.
2. Eșanu C.: Contribuții la studiul tulburărilor endocrine în obezitatea umană. Teză de doctorat, 1965, IMF. București.
3. Eșanu C., Murakawa S., Bray G.A., Raben M. S.: DNA synthesis in human adipose tissue in vitro I. Effect of serum and hormones. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1969, 29, 1027.
4. Eșanu C., Bray G.A.,: DNA synthesis in human adipose tissue in vitro II. Effect of obesity. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1969, 29, 1033.
5. Milcu Șt. M., Eșanu C.: Le syndrome pluriglandulaire de la obésité commune. Simpoz. „13e Journée d'Endocrinologie Française", Paris, 15—17 mai, 1973.
6. Pitiș Marcella, Stănescu V.: Evoluția cushingoidă a unor adiposogenitali. Stud. Cercet. Endocrinol., 2, 89—96, 1951.
7. Schwartz T. B.: The yearbook of Endocrinology, 1970, Lipid metabolism and obesity, p. 365—367.

Capitolul XIII

ENDOCRINOLOGIA TIMUSULUI

Timusul este un organ limfoepitelial cu funcții imunologice și endocrine, situat în mediastinul anterior. Relativ voluminos, reprezintă 0,8% din greutatea corporală la naștere, are greutate maximă de 26—37 g la vîrsta de 2—3 ani și involuează lent după pubertate.

Structura. Cei doi lobi timici sînt subdivizați incomplet în lobuli care au o zonă corticală, în care populația limfatică este foarte densă și o zonă medulară, în care predomină celulele epiteliale, care formează și structuri diferențiate : corpusculii Hassall. Stroma epitelială este comparabilă cu un burete în ale cărui interstiții se află limfocite.

Scanned with OKEN Scanner

Embriologic, elementele epiteliale derivă din a treia pungă branhială, iar limfocitele provin din celulele suşe ale ţesutului hematopoetic produse în măduva osoasă, dar diferenţiate în timus.

Fiziologia timusului a fost clarificată parţial în ultimul deceniu. Se recunoaşte un rol imunologic, realizat în mare parte datorită unei mediaţii umorale şi un rol endocrin timusului.

Funcţiile imunologice (fig. 58) corespund în mare parte producerii limfocitelor imunocompetente, numite celule T, care reprezintă elementul efector în răspunsurile imune celulare (de exemplu, rejecţia grefei şi bolile autoimune). Deci timusul are rol major în dezvoltarea competenţei imunologice şi menţinerea ei, ca şi în regenerarea sistemului imun (dacă este distrus prin iradiere etc.) în ceea ce priveşte imunitatea celulară. Celulele T nu produc anticorpi umorali. Însă secretarea anticorpilor umorali de către celule ale măduvei osoase, celulele B, are loc numai în prezenţa celulelor T pentru numeroşi antigeni. În plus, timusul reglează proliferarea sistemului limfoid periferic şi a celulelor măduvei osoase.

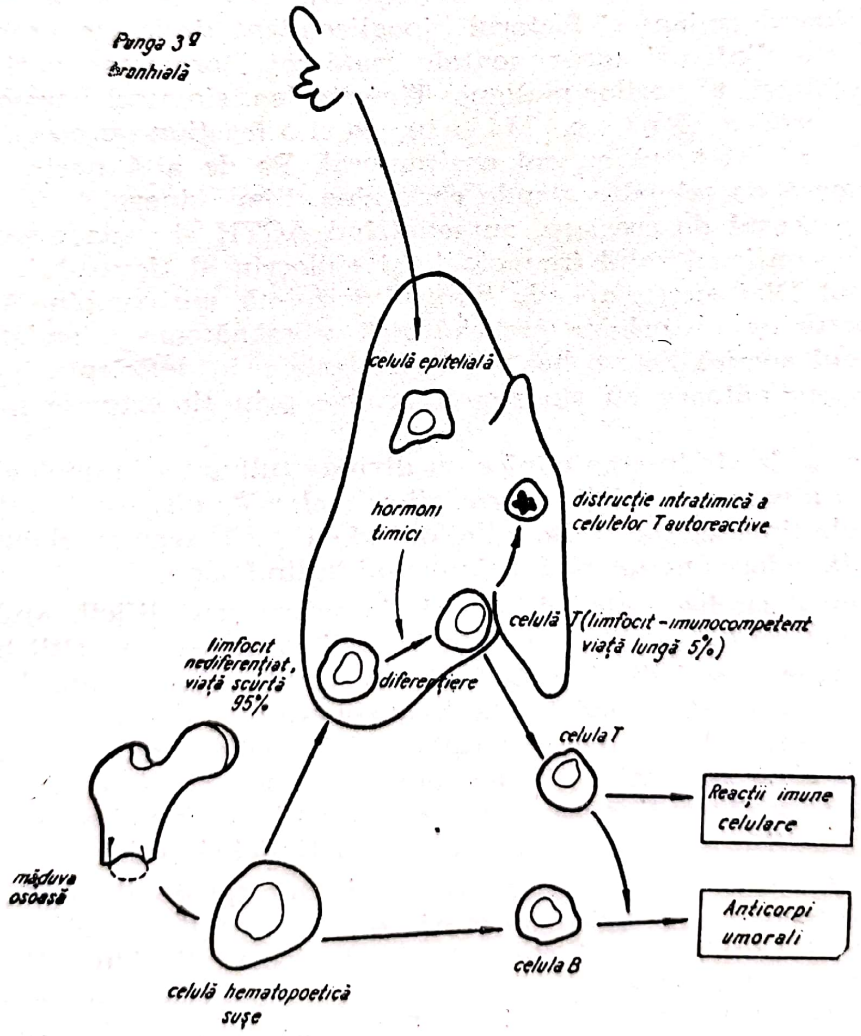


Fig. 58. Rolul imunologic al timusului (după Păun R., Ursea N., Luca N., Coculescu M., Luca R. ; 1972, modificat).

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul prin care se realizează aceste funcţii imunologice este umoral. Elementele epiteliale ale timusului produc hormoni care au locul de acţiune în însuşi organul producător. Sub influenţa lor, celulele suşe cu originea în măduva osoasă se vor multiplica şi se vor diferenţia pentru a deveni celule T (limfocite) imunocompetente. Unele celule T, care se opun antigenilor autologi, celule autoagresive, sînt selectate şi eliminate în condiţii normale (reprezintă „clonele interzise" în concepţia lui Burnet). Ele se dezvoltă în bolile autoimune.

Hormonii timusului nu sînt izolaţi în stare pură şi nu au structura chimică precizată. De aceea există o anumită rezervă în recunoaşterea tuturor factorilor umorali identificaţi în extractele timice. Ei sînt capabili să restabilească capacitatea imunologică a animalelor timectomizate. Enumerăm aceşti factori : Timozina, HTH (hormon timic homeostatic), THF (factor umoral timic), LSH (hormon de stimulare a limocitelor), TSA (antigen specific timic). Toţi sînt de natură proteică.

Funcţia endocrină a timusului se realizează şi prin hormoni eliberaţi în circulaţia sistemică, cu rol în transmisia neuromusculară pe care o inhibează moderat (timina Goldstein), în reglarea calcemiei şi a glicemiei (factorul hipocalcemiant şi factorul hipoglicemiant timic), în procesul de creştere. Date clinice şi experimentale arată rolul protector al timusului contra dezvoltării tumorilor maligne. Timosterina, singurul hormon timic de natură sterolică (P o t o p, M i l c u), ca şi o fracţiune proteică din timus (M i l c u, P o t o p) au rol antitumoral. Pe de altă parte, timusul interacţionează cu celelalte glande endocrine, fiind sinergic cu somatotropul în procesul de creştere, antagonizînd ACTH şi gonadotropi.

Patologia confirmă rolul imunologic şi endocrin al timusului.

Sindromul Di George, *aplazia timusului* izolată sau combinată cu absenţa structurilor de origine embriologică asemănătoare (glandele paratiroide, arcul aortic), este o boală caracterizată prin deficienţa imunităţii celulare, asemănătoare cu sindromul produs prin timectomie neonatală la şoarece.

O varietate de sindroame clinice cu diverse tulburări imunologice s-au descris prin afectarea verigilor *formării celulelor T :* disgenezia reticulară, agammaglobulinemia tip Swiss, alimfoplazia timică, agammaglobulinemia cu timom, invadarea neoplazică a timusului în limfoame.

Tratamentul sindroamelor de deficit imunitar este dificil. Mulţi copii mor la cîteva luni după naştere prin infecţii intercurente. Alţii beneficiază de tratament periodic (săptămînal sau lunar) cu preparate de imunoglobuline sau plasmă umană totală. Transplantul de timus s-a utilizat pe un număr limitat de pacienţi cu tulburări imunologice (23 cazuri citate de Amburs) şi la pacienţi cu imunodepresiune prin iradiere sau chimioterapie. S-au raportat puţine succese, mai ales că intervine şi rejecţia grefei. Se aşteaptă utilizarea în terapie a hormonilor timici sintetici.

Bolile autoimune se bazează pe reacţii imunologice celulare. În timus există modificări morfologice cu creşterea numărului timocitelor în numeroase boli autoimune, incluzînd tireotoxicoza, tiroidite Hashimoto, boala Addison idiopatică, lupusul eritematos diseminat. Se pare că dispare mecanismul de eliminare a celulelor autoagresive timice (se dezvoltă clone interzise Burnet). În plus, intervin şi hormonii timici. Exemplul cel mai studiat este *Miastenia gravis,* boală caracterizată prin inhibiţia trans-

Scanned with OKEN Scanner

misiunii sinaptice neuromusculare, care se corectează cu parasimpaticomimetice de tip neostigmina (0,5—1,5 mg i.m. test diagnostic). Mulţi pacienţi cu miastenie prezintă timoame şi anticorpi antitimici, cu reactivitate încrucişată cu antigeni ai fibrei musculare. În plus, se eliberează în exces doi hormoni timici : timina, blocant neuromuscular şi timotoxina, capabilă să producă o miozită. În tratamentul miasteniei gravis, pe lîngă parasimpaticomimetice se încearcă acum un tratament patogenic imunosupresiv : timectomia, care dă rezultate încurajatoare la femei sub 40 de ani, cu timoame şi manifestări clinice miastenice recente.

Incidenţa *tumorilor* (inclusiv a cancerului de sîn) este crescută la pacienţi cu leziuni timice. Se discută dezvoltarea neoplaziilor prin pierderea supravegherii imunologice, care elimină în mod normal clonele cu mutaţii celulare. În practică, în ţara noastră, s-a început studiul clinic al protecţiei antitumorale date de un factor proteic timic (M i l c u, P o t o p) şi de timosterină (P o t o p, M i l c u).

Tumorile timice pot fi însoţite de *sindroame paraneoplazice*, putînd secreta substanţe ACTH-like sau gonadotrop-like, ceea ce determină un tablou clinic de sindrom Cushing sau pubertate precoce. Tratamentul este chirurgical.

Bibliografie

1. G o l d s t e i n, G., *Les hormones du thymus.* Triangle *11*, 1 : 7—14, 1972.
2. M i l c u, Şt. M., în L u c k e y, T. D., (editor) — *Thymic hormones.* University Park Press, Baltimore, London, Tokyo, 1973.
3. P ă u n, R., U r s e a, N., L u c a, N., C o c u l e s c u, M., L u c a, R., *Terapia imunosupresivă.* Editura medicală, Bucureşti, 1972.

Format 16/70×100, hîrtie tip I A.
70×100/56 Tiraj 4 300+80 broşat
Apărut 1975

I. P. „Oltenia" Craiova
Str. M. Viteanul, nr. 4
Republica Socialistă România
Plan 5382/131

Scanned with OKEN Scanner

ERATA

Pag.	Rîndul	În loc de :	Se va citi :
60	6 de jos	diabetul insipid este ereditar	diabetul insipid nefrogen este ereditar
144	12	descompunere	decompensare
146	24	distribuție	distrucție
211	13 de jos	reducerea	reeducarea
	6 de jos	nominalizare	normalizare

Scanned with OKEN Scanner

Etiologia acromegaliei

- macro sau microadenoame eozinofile benigne. intra sau extraselare.
- tumori hipofizare. carcinoide
- tumori cromofobe. sau hiperplazii eozinofilice.
- cauze nervoase incluzi. stresuri prelungite
- unele droguri